



Medizinische Fakultät



Aus der Klinik für Psychiatrie,  
Psychotherapie und Psychosomatische Medizin  
Direktor: Prof. Dr. med. habil. B. Bogerts

**Eine Untersuchung mit fMRT zu hämodynamischen Veränderungen im  
Gehirn von Katatonen bei der Verarbeitung von emotionalen Reizen und  
ihre Modulation mit Lorazepam**

**D i s s e r t a t i o n**

**zur Erlangung des Doktorgrades**

**Dr. med.**

**(doctor medicinae)**

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von           Andre Richter  
aus                           Magdeburg  
Magdeburg               2007

# Dokumentationsblatt

## *Kurzreferat*

In dieser Arbeit wird die Verarbeitung emotionaler Reize bei Gesunden und katatonen Patienten mit der funktionellen Kernspintomografie untersucht. Zudem wird der Einfluss des bei katatonem Syndrom dramatisch wirkenden Benzodiazepins Lorazepam auf Emotionsverarbeitung, motorische Reaktion und BOLD-Signal betrachtet.

Die funktionelle Kernspintomografie ist eine nichtinvasive Methode, bei der vom Oxygenierungsgrad des Blutes auf die Aktivierung von Nervenzellverbänden geschlossen werden kann. Als emotionale Stimulation dienten Fotografien aus dem International Affective Picture System (IAPS). Es wurden in ihrer emotionalen Valenz ausgewogene Einheiten aus negativen und positiven Bildern präsentiert. Einige Probanden und Patienten erhielten im Doppelblindversuch Lorazepam. Insgesamt wurden sechszehn gesunde Probanden, acht katatone Patienten sowie fünf vergleichbare Patienten ohne katatonies Syndrom in die Studie einbezogen. Die Auswertung der BOLD-Signale erfolgte mit der KHORFu-Software.

Bei Gesunden führten negative Bilder zu Aktivierung im medialen orbitofrontalen Kortex (OFC) und Deaktivierung im lateralen präfrontalen Kortex (LPFC), positive Bilder hingegen zu Aktivierung im LPFC und Deaktivierung im OFC. Lorazepam kehrte dieses Aktivierungsmuster um. Die Katatonen zeigten stärkere Aktivierung des OFC gegenüber Gesunden bei positiven und nur niedrige Werte bei negativen Emotionen. Lorazepam führte bei ihnen zu verminderter Aktivierung im OFC bei positiven Bildern und zu geringerer Deaktivierung bei negativen Bildern im Vergleich zu Placebo.

Orbitofrontale Hirnstrukturen sind also massgeblich bei der Verarbeitung insbesondere negativer Emotionen beteiligt und lassen sich durch Eingriffe in den GABAergen Stoffwechsel modulieren. Die Ergebnisse bei Katatonen lassen vermuten, dass einem Anteil der klinischen Symptome dysfunktionale neuronale Verarbeitung in orbitofrontalen und medialen präfrontalen Arealen zugrunde liegt, welche mit Lorazepam mit seiner GABAergen Wirkung zu beeinflussen ist.

## ***Bibliographische Beschreibung:***

Richter, Andre:

Eine Untersuchung mit fMRI zu hämodynamischen Veränderungen im Gehirn von Katatonen bei der Verarbeitung von emotionalen Reizen und ihre Modulation mit Lorazepam.- 2007. - 88 Bl., 16 Abb., 7 Tab.

## Schlüsselwörter

*englisch:*

catatonia

emotion

fMRI

GABA

imaging

lorazepam

medial frontal cortex

prefrontal cortex

*deutsch:*

Katatonie

Emotion

fMRT

$\gamma$ -Amino-Buttersäure

Bildgebung

Lorazepam

medialer frontaler Kortex

präfrontaler Kortex

## Abkürzungen

BA	Brodmann Areal
BOLD	Blood-Oxygenation-Level-Dependent
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CING	Gyrus cinguli
d.h.	das heisst
fMRT	funktionelle Magnetresonanz-Tomografie
IAPS	International-Affektive-Pictures-System
IWV	intensitätsgewichtete Volumen
LPFC	lateraler präfrontaler Kortex
MC	Motorkortex
MPFC	medialer präfrontaler Kortex
NCS	Northoff Catatonia Scale
NM	NCS Subskala Motorik
NA	NCS Subskala Affektivität
NB	NCS Subskala Verhalten
NT	NCS Gesamtpunktzahl
OFC	orbitofrontaler Kortex
PMC	Prämotorkortex
u.a.	und andere
u.s.w.	und so weiter
z.B.	zum Beispiel

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	5
1 Theoretische Hintergründe.....	7
1.1 Klassifizierung des katatonen Syndroms.....	7
1.1.1 Symptome der Katatonie und ihre Diagnose.....	7
1.1.2 Therapie des katatonen Syndroms.....	8
1.1.3 Neurophysiologische Befunde bei katatoner Symptomatik.....	10
1.2 Befunde der funktionellen Bildgebung bei der Verarbeitung von Emotionen .....	12
1.3 Die Darstellung von neuronaler Aktivität mit der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT).....	15
1.3.1 Magnetische Kernspinresonanz-Tomographie (MRT).....	15
1.3.2 Funktionelle Magnetresonanz-Tomographie (fMRT).....	17
1.4 Fragestellung und Ziele der vorliegenden Untersuchung.....	18
2 Methodik.....	20
2.1 Patienten und Probanden.....	20
2.1.1 Experiment I: Gesunde Probanden.....	21
2.1.2 Experiment II: Katatone Patienten.....	22
2.1.3 Experiment III: Kontrollgruppe.....	24
2.2 Versuchsaufbau.....	24
2.2.1 Die Induktion von Emotionen mit dem IAPS.....	25
2.2.2 Die Erhebung der anatomischen und funktionellen Daten im fMRT.....	28
2.3 Statistische Auswertung der funktionellen Messergebnisse.....	29
2.4 Die Auswertung der Reaktionszeiten.....	33
2.5 Die Auswertung der Korrelationen.....	33
3 Ergebnisse.....	34
3.1 Reaktionszeiten und Fehler.....	34
3.2 Intensitätsgewichtete Volumen.....	37
3.2.1 Experiment I: Gesunde Probanden.....	38

3.2.1.1	Placebo.....	38
3.2.1.2	Lorazepam.....	43
3.2.2	Experiment II: Katatone Patienten.....	43
3.2.2.1	Placebo.....	43
3.2.2.2	Lorazepam.....	44
3.2.3	Experiment III: Patientenkонтролgruppe.....	44
3.2.3.1	Placebo.....	44
3.3	Die Korrelationen.....	48
3.3.1	Gesunde Probanden.....	48
3.3.2	Katatone Patienten.....	48
3.3.3	Patientenkонтролgruppe.....	48
3.4	Zusammenfassung.....	49
4	Diskussion.....	50
4.1	Zusammenfassung des Studiendesigns.....	50
4.2	Emotionsverarbeitung bei gesunden Probanden mit Placebo und Lorazepam.....	50
4.2.1	Placebo.....	51
4.2.2	Lorazepam.....	56
4.3	Die katatonen Patienten im Vergleich zu Gesunden.....	60
4.3.1	Placebo.....	60
4.3.2	Lorazepam.....	63
4.4	Methodische Einschränkungen.....	64
5	Literaturverzeichnis.....	68
6	Anhang.....	79

# 1 Theoretische Hintergründe

## 1.1 Klassifizierung des katatonen Syndroms

Der Begriff „kataton“ (zu griech. *katátonos* = abwärts gespannt) wurde erstmals von K. Kahlbaum 1874 geprägt (Kahlbaum 1878). Er beschrieb Katatonie als eine eigenständige Krankheitsentität. E. Kraepelin brachte die Katatonie mit der Schizophrenie (*Dementia praecox*) in Verbindung (Kraepelin 1909) und E. Bleuler klassifizierte sie als einen Zustand schizophrener Psychose mit emotionaler Starre und Entladung (Bleuler 1983).

Aus heutiger klinischer Sicht wird diese Zuordnung zur Schizophrenie allerdings erneut in Frage gestellt, da die klassischen Symptome außer bei *verschiedenen* psychiatrischen auch bei neurologischen Erkrankungen, Stoffwechselkrankheiten und Intoxikationen auftreten (Taylor 1990). In den üblichen Klassifikationssystemen nimmt die Katatonie daher eine gewisse Zwischenstellung ein. Die ICD-10 ordnet sie unter den Schizophrenien ein (F 20.2), es wird aber auf eine mögliche andere Genese verwiesen (ICD-10, Kapitel V (F), 1993), in der DSM-IV findet sich der Begriff der Katatonie unter Schizophrenien, affektiven und organischen Krankheitsfaktoren<sup>1</sup> (DSM-IV 1996). Eine moderne Definition beschreibt die Katatonie als „psychomotorisches Syndrom mit einer spezifischen Konstellation von motorischen Symptomen, Verhaltensauffälligkeiten und psychischen Alterationen“ (G. Northoff, 1999a) und stellt sie somit als „psychopathologisches Erscheinungsbild unabhängig der zugrundeliegenden psychischen Störung“ dar (Fink 2001). Insbesondere der letztere Vorschlag zur Klassifizierung wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert (Levin und Martin 2004).

### 1.1.1 Symptome der Katatonie und ihre Diagnose

Im klinischen Erscheinungsbild sind motorische und affektive Veränderungen sowie Verhaltensauffälligkeiten zu beobachten (Northoff 1999a, Northoff 2002a, Taylor et al. 1990). Mit einer Häufigkeit von 2,7% (Northoff et al. 1998) bis 9% (Rosebush et al. 1990) aller Aufnahmen in eine psychiatrische Klinik ist zu rechnen. Relativ leicht lassen sich die *motorischen* Zeichen erkennen:

- Hypokinesien wie Akinese (aktives Haltungsverharren) und Katalepsie (passives Haltungsverharren) sowie ein muskulärer Hypertonus, der sich von dem der Parkinson Erkrankung durch seinen *wachsartigen* Rigor unterscheidet (*Flexibilitas cerea*).
- Hyperkinesien wie Stereotypien, Manierismen<sup>2</sup> und Dystonien.

Ebenfalls gut zu diagnostizieren sind bestimmte *Verhaltensauffälligkeiten* wie:

<sup>1</sup> Damit sind neurologische oder stoffwechselbedingte Faktoren gemeint.

- Autismus und Nahrungsverweigerung, Rituale
- Mutismus, Stupor, Negativismen und Positivismen<sup>3</sup>, Schaukeln oder Schulterzucken
- Echopraxie, Echolalie und Verbigerationen<sup>4</sup>
- Willensstörungen.

Viele katatone Patienten zeigen aber auch *affektive* Beeinträchtigungen:

- Angst, Affektlabilität, Parathymien
- Ambivalenz und Willensblockade.

Die Symptome können kurz- und langfristig variieren, Hypo- und Hyperkinesien können auch gleichzeitig auftreten und die Art der motorischen Störung hat keinen Einfluß auf die Therapie. Die Diagnose wird anhand von Kriterien nach Lohr (Lohr und Wisniewski 1987), Rosebush (Rosebush et al. 1990), Bush (Bush et al. 1996) und Northoff (Northoff et al. 1999a) in Form von Symptomkomplexen gestellt. Die klinische Situation geht oft einher mit Immobilität, Malnutrition, Dehydration und extremen Erregungszuständen. Viele Patienten erleben den Zustand als außerordentlich unangenehm und sind sehr ängstlich (siehe unten). Andere Patienten beschreiben eher euphorische Zustände. Eine schnelle Diagnose und sofortige Therapie ist indiziert und trägt zur Prävention von venösen Thrombosen, Pneumonien, Lungenembolien oder gar einem letalen Ausgang der Erkrankung bei (Carroll 1996).

### 1.1.2 Therapie des katatonen Syndroms

Bei der Behandlung der Katatonie nimmt das mittellang wirksame Benzodiazepin Lorazepam (z.B. Tavor<sup>®</sup>) eine zentrale Stellung ein (Northoff 1995, Rosebush 1990, Carroll 1996). Die Injektion von 1-2 mg Lorazepam beim akutem katatonen Anfall kann die Symptome innerhalb von Minuten lindern. Die Ursachen dieses dramatischen Effektes sind noch nicht erkannt, zumal andere Benzodiazepine keine oder geringere Wirksamkeit besitzen.

Im Allgemeinen wirken Benzodiazepine anxiolytisch, sedativ-hypnotisch, muskelrelaxierend und antikonvulsiv (Rietbrock 1996). Sie greifen an spezifischen Rezeptorkomplexen an, die

---

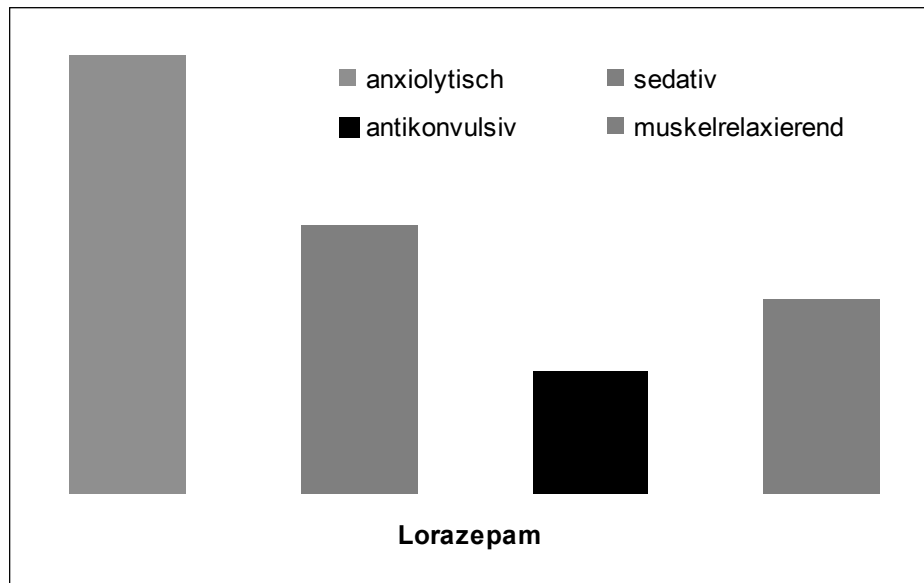
<sup>2</sup> *Manierismen* sind unnatürliche, geziert-verschrobene, situationsabhängige Bewegungen und Gesten (Scharfetter 2002).

<sup>3</sup> Ein *äußerer Negativismus* bezeichnet das Widerstreben gegen äußere Einwirkungen (z.B. Aufforderungen) und ein *Positivismus* bedeutet, daß der Patient widerspruchslos alle Aufforderungen ausführt, auch wenn sie noch so sinnlos erscheinen. Bestehen Antrieb und Gegenantrieb nebeneinander, dann spricht man von *Ambitendenz* (Scharfetter 2002).

<sup>4</sup> Stereotype Wiederholung von Sätzen oder Wörtern.



einen *potenzierenden* Einfluß auf die *inhibitorische* GABAerge Erregungsübertragung im zentralen Nervensystem haben<sup>5</sup>.



**Abbildung 1-1** Wirkprofil von Lorazepam

Die V-amino-Buttersäure (GABA) stimuliert Rezeptoren, deren Erregung eine Öffnung der Chloridkanäle in der Nervenzellmembran und damit eine Hyperpolarisation der Zelle bewirkt. Im Gegensatz zu anderen Medikamenten besteht allerdings kein Sättigungseffekt. Benzodiazepinrezeptoren wurden im gesamten Gehirn gefunden (beim Menschen ungefähr zehn Billionen), sind aber besonders zahlreich im frontalen Kortex und im limbischen System (Haefelie 1980).

Lorazepam hat eine vorwiegend anxiolytische Wirkung (siehe Abbildung 1-1). Es hat eine kurze Halbwertszeit und bildet keine aktiven Metaboliten. Die Applikation kann oral, intramuskulär und intravenös erfolgen. Eine mehrmalige Anwendung (bis zu viermal) kann in Abhängigkeit der individuellen Wirkung notwendig werden. Nebenwirkungen treten nur selten auf, besonders bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ist auf eine hyper- oder hypotone Kreislaufreaktion zu achten, auch Atemdepressionen können auftreten. Paradoxe Wirkungen im Sinne von Agitiertheit und Euphorie sind unter anderen, wie z.B. älteren Menschen, auch bei katatonen Patienten berichtet worden (Rosebush et al. 1990).

Etwa 60-80 % aller katatonen Patienten können mit Lorazepam erfolgreich behandelt werden, unabhängig von der Grunderkrankung (schizophren, affektiv, organisch). Allerdings reagieren Patienten mit großer Angst besser auf die Therapie als Patienten, die später eher von einem Gefühl der Entscheidungsunfähigkeit (Ambivalenz) oder Euphorie während der akuten Situa-

<sup>5</sup> Durch die Verstärkung des GABAergen Effektes kommt es also zu einer Verminderung der lokalen neuronalen Aktivität.

tion berichteten (Northoff 2002a, Northoff 1998, Rosebush 1990). Die vorwiegend anxiolytische sowie relaxierende Wirkung von Lorazepam wird als Ursache für dieses Phänomen angesehen. Bisher besteht noch Unklarheit über die Zusammenhänge zwischen Potenzierung des GABAergen Systems durch Lorazepam und dessen Wirkung auf sowohl motorische als auch emotionsbezogene Verarbeitungsprozesse im präfrontalen und frontalen Kortex sowohl bei Gesunden als auch bei kataton Erkrankten. Neben der akuten Intervention sollte auch sofort die entsprechende Grunderkrankung behandelt werden. Auf den Einsatz von klassischen Antipsychotika ist jedoch aufgrund der den katatonen Symptomen sehr ähnlichen extrapyramidalen Nebenwirkungen vorerst zu verzichten, es kann auf ein atypisches Neuroleptikum ausgewichen werden.

Greift die Therapie mit Lorazepam nicht, bestehen noch weitere Möglichkeiten der Behandlung. Analog zu akinetischen Krisen der Parkinsonerkrankung lassen sich auch die katatonen Symptome mit Amantadin (z.B. PK-Merz® 200-400 mg) therapieren (Northoff et al. 1998). Amantadin ist ein primär als Virustatikum eingesetztes Medikament, dessen pharmakologischer Wirkmechanismus noch immer ungeklärt ist. Diskutiert werden zum einen erhöhte Dopaminfreisetzung durch die Änderung der Membranfluidität präsynaptischer Neurone, zum anderen ein kompetitiver Antagonismus von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) mit konsekutiver Hemmung des im ZNS erregenden Glutamat-Transmittersystems (Rietbrock 1996). Außerdem ist der erfolgreiche Einsatz der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) bei akuten und chronischen Verläufen der Katatonie beschrieben worden (Fink 2001). Auch hier ist bisher weder der generelle noch der für die Katatonie spezifische physiologische Wirkmechanismus bekannt. Neuerdings wird auch die kombinierte Anwendung von EKT und Lorazepam (Petrides 1997) sowie der Einsatz von Clozapin (Zyprexa®) mit Augmentation durch EKT (Fink 2001) diskutiert.

### **1.1.3 Neurophysiologische Befunde bei katatoner Symptomatik**

Es bestehen verschiedene Erklärungsmodelle zur katatonen Symptomatik mit motorischem (z.B. Wernicke, Kleist, Rosebush, Taylor), kognitivem (z.B. Kraepelin, Bostroem), affektivem (z.B. Bleuler) und phänomenologischem (z.B. Wulf, Northoff) Zugang (Krill 1996). Das Grundproblem liegt im Auftreten des Syndroms in verschiedenem Kontext und in der Vielfalt klinischer Zeichen. Zum einen stellen sich neurologische Symptome dar (Stereotypien, Handlungsverharren, Hypo- und Hyperkinesen, Echolalie und Echopraxie), zum anderen finden sich kognitive (Ambivalenz) und affektive (Stupor, Angst, Euphorie) Veränderungen. Unter diesen Voraussetzungen sollte das katatone Syndrom nicht als primär motorische Erkrankung

angesehen werden, sondern als *psychopathologisches* Erscheinungsbild mit motorischen, kognitiven und affektiven Funktionsstörungen.

In Studien zum subjektiven Erleben katatoner Symptomatik wurden katatone Patienten mit depressiven, schizophrenen und parkinsonoiden Patienten verglichen. Katatone Patienten fühlten sich, im Gegensatz zu Parkinsonpatienten mit der gleichen akinetischen Symptomatik, nicht in der *Ausführung* von Bewegungen behindert sondern empfanden einen Verlust motorischer Kontrolle<sup>6</sup> (Northoff 1998). Im Vergleich zu Depressiven unterschieden sich die katatonen Patienten zwar in Motorik und Kognition, aber beide Patientengruppen gaben intensive Gefühlsregungen, Willensblockaden und starke Angst an (Northoff 1998). In einer fMRT-Untersuchung von Katatonen mit Haltungsverharren im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bei Durchführung einer motorischen Aufgabe<sup>7</sup> wurden keine Veränderungen in motorischen Arealen des Kortex (supplementärmotorisches Areal, Motorkortex) nachgewiesen (Northoff et al. 1996). Auch können Patienten selbst in akutem katatonem Zustand noch komplexe motorische Abläufe koordinieren (wie z.B. Bälle fangen) was eher gegen eine Störung der primären Hirnareale spricht. In strukturellen Untersuchungen kranialer Computertomografien wurden bei Patienten mit katatoner Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden und anderen Schizophrenen u.a. diffuse frontale Hirnatrophien nachgewiesen, welche direkt mit der Krankheitsdauer korrelierten (Northoff et al. 1999c). In mediotemporalen und parietalen Strukturen wurden Hypoperfusionen im SPECT beobachtet (Ebert et al. 1992). Weitere Studien mittels PET zeigten Verminderung des regionalen Blutflusses im medialen und lateralen präfrontalen Kortex in Ruhe (Galynker et al. 1997, Lauer et al. 2001, Northoff et al. 2000c, Satoh et al. 1993). Katatone als auch nichtkatatone Schizophrene beklagten Defizite in der Umsetzung von Bewegungsimpulsen in die Praxis (Gruber et al. 1998, Krill 1996, Taylor 1990). Im Gegensatz zu anderen primär motorischen Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik scheinen bei der Katatonie intensive intrapsychische Vorgänge wie Ängste, Ambivalenz oder nicht kontrollierbare Emotionen zu erschwerter *Intention* von Bewegungen zu führen. Somit müssen pathophysiologische Ursachen auch in höheren kognitiven und auch emotionsverarbeitenden Hirnfunktionen gesucht werden. Dabei könnte die veränderte Beurteilung wahrgenommener äusserer Reize eine entscheidende Rolle spielen; also Funktionen, welche eher dem ventralen präfrontalen Kortex zugeordnet werden (siehe unten). Bisher wurden bei katatonen bzw. schizophrenen Patienten mit bildgebenden Verfahren vornehmlich kognitive Funktionen wie das Arbeitsgedächtnis oder auch Halluzinationen untersucht, neurophysiologisch veränderte Pro-

---

<sup>6</sup> Parkinsonpatienten nehmen eher die objektive Bewegungseinschränkung wahr und leiden sehr unter ihr.

<sup>7</sup> Patienten und Probanden waren aufgefordert, alle vier Finger in Folge mit dem Daumen in Verbindung zu bringen („finger sequencing“).

zesse bei auch klinisch im Vordergrund stehenden affektiven Symptomen bleiben unklar. Eine einzelne Studie mit Provokation positiver und negativer Reaktionen durch aversive und angenehme Gerüche im PET zeigt bei Schizophrenen eine Verschiebung der Aktivierung von limbischen subkortikalen Regionen (Nc. Accumbens, Parahippocampus) und Insula hin zu orbitomedialen und frontalen Regionen im Vergleich zu Gesunden (Crespo-Facorro et al. 2001). Aufgrund des syndromalen Charakters können solche Ergebnisse jedoch nur bedingt auf katonen Patienten bezogen werden. Konkrete Untersuchungen der Wechselwirkung zwischen emotionaler Verarbeitung und motorischer Fähigkeit bei Katatonen stehen bisher aus. Fehlende Veränderungen in primär motorischen Hirnarealen bei nachgewiesenen präfrontalen Veränderungen in Studien zur Hirndurchblutung, ein intensives subjektives Erleben der Bewegungsstörung in Verbindung mit starker Angst und die sofortige Wirkung von Lorazepam sprechen für eine *psychomotorische* Störung mit großem Einfluß emotionaler Verarbeitungsmuster auf die Ausführung von Bewegungen.

## **1.2 Befunde der funktionellen Bildgebung bei der Verarbeitung von Emotionen**

In der bisherigen Literatur finden sich eine Vielzahl von Aktivierungsstudien, die sich mit der Verarbeitung emotionaler Reize unter den verschiedensten Bedingungen befassen. Es wurden auch Patienten mit psychiatrischen Krankheitsbildern wie affektiven Erkrankungen (insbesondere Depression) oder Angst- und Belastungsstörungen untersucht. Da sich pathologische Verarbeitung von Emotionen in den Aktivierungsmustern grundlegend von normalphysiologischen Prozessen unterscheiden könnten wird auf die Darstellung klinischer Studien verzichtet. In vielen Studien wurde auf die Unterscheidung verschiedener emotionaler Dimensionen (siehe unten) verzichtet. Die Auslösung von Emotionen erfolgt unter, der Messmethode angepassten, experimentellen Bedingungen. Man kann mit *taktilen* (Elektroschocks: LaBar et al. 1998), *akustischen* (Töne: Frey et al. 2000; Sprache: Imaizumi et al. 1997), *visuellen* (Filme: Britton et al. 2006; Gesichtsausdruck: Breiter et al. 1996, Habel et al. 2005, Wright et al. 2001) und *imaginären*<sup>8</sup> Reizen (Erinnerung: Markowitsch et al. 2003, Mayberg et al. 1995) arbeiten. In vielen moderneren Studien (Grimm et al. 2006, Lee et al. 2004, Paradiso et al. 1997a, Phan et al. 2004, Schienle et al. 2006) wurde ein standardisiertes visuelles System ge-

---

<sup>8</sup> Besonders Reize, die vollständig von der Einbildungskraft abhängen, verändern sich mit der Phantasie, der Motivation u.s.w. der Versuchsperson. Sie sind kaum zu vereinheitlichen und nicht zu reproduzieren. Ausserdem ist nicht geklärt, ob Imagination und wahres Erleben die gleichen emotionsspezifischen Hirnareale aktivieren. Studien zur Empathie z.B. beschreiben jedoch Unterschiede mit nur partiellem Einbezug bestimmter Teile eines funktionsspezifischen neuronalen Erregungskreises (Singer et al. 2004).

nutzt, das aus einer Anzahl von Farbfotografien besteht: Das International Affective Picture System (IAPS).

Bei der Entwicklung des IAPS ging man von der Theorie aus, dass der gesamte emotionale Raum in drei Dimensionen aufgeteilt ist: Valenz (Wird der Zustand als angenehm oder eher unangenehm empfunden?), Intensität (Ist man ruhig oder erregt?) und Dominanz (Wird die Kontrolle behalten oder ist man dem Gefühl ausgeliefert?). Dominanz zeigt hohe Korrelation mit Valenz, weil die wenig handlungsorientierten Motive nur wenig Empfindungen evozieren, die an der Regulation sozialer Interaktionen beteiligt sind (Hamm 1993). Deshalb wurde ein zweidimensionales Modell entwickelt, das in einem planen Diagramm dargestellt werden kann. In dieses Diagramm kann jedes Motiv eingeordnet werden. Die Menge der Bilder ist über beide Dimensionen gleich verteilt, besonders beeindruckende Reize bedingen eine besonders starke Erregung. Alle Bilder wurden auf die drei Ausdrucksebenen der Emotion hin untersucht, die verbale mit auf Wortpaaren beruhenden Testmethoden, die motorischen und vegetativen mit physiologischen Werten (Puls, Aktivität der Mm. zygomaticus et corrugator supercillii, Hautleitfähigkeit). Ausserdem wurde ein nonverbaler Test zur Beurteilung der evozierten Emotionen entwickelt, das Self Assessment Manikin affective rating system (SAM), und die Motive wurden auf ihre Wiedererkennbarkeit hin untersucht. Es zeigte sich, dass das IAPS ein reliables und valides Werkzeug zur Induktion von Emotionen ist, unabhängig von der Art der Befindlichkeitsmessung (Hamm 1993, Lang 1993). Ein weiterer Vorteil bei der Anwendung des IAPS ist die Vergleichbarkeit; nicht nur zwischen den Gruppen eines Experimentes, sondern auch zwischen internationalen<sup>9</sup> Forschungsgruppen verschiedenster Fachrichtungen.

In derartigen Aktivierungsstudien etablierte sich die Vorstellung eines konsistenten neuronalen Netzwerkes unter Beteiligung subkortikaler und kortikaler Hirnareale bei emotionsverarbeitenden Prozessen. Der Amygdala mit Ausweitung in Hippocampus und Parahippocampus als Teile des limbischen Systems wird eine zentrale Rolle bei der Regulation von Emotionen durch Verarbeitung äusserer Reize und interner emotionaler Reaktionen zugewiesen (siehe LeDoux 2000 zur Übersicht). Grundsätzlich werden diesen tieferen Hirnregionen eher archaische Reaktionen auf äussere oder innere bedrohliche Reize zugeschrieben. Ebenfalls beteiligt sind jedoch auch laterale und mediale präfrontale und orbitofrontale Kortexareale, vorderen und hinteren Gyrus cinguli sowie temporaler Kortex. Dabei wird insbesondere dem ventralen (orbito-) und medialen präfrontalen Kortex eine generelle und unspezifische, robuste Rolle in Aktivierungsstudien zugewiesen (Phan et al. 2002, Grimm et al. 2006). Mithilfe einer Kombi-

---

<sup>9</sup> Es konnten nur sehr geringe Unterschiede zwischen verschiedensten Nationalitäten und Kulturkreisen nachgewiesen werden.

nation aus emotional besetzten Aussagen, Musik und finanziellem Anreiz induzierten Baker und Mitarbeiter in einer PET-Untersuchung bei gesunden Versuchspersonen gehobene und depressive Stimmung. Es werden erhöhte orbitofrontale und verminderte lateral präfrontale Aktivierungen in negativer Stimmung sowie Aktivierung des lateralen präfrontalen Kortex bei positiven Emotionen beschrieben (Baker et al. 1997). Selbstinduzierte traurige Stimmung nach der Erstellung schriftlicher Vorlagen mit autobiografischen Ereignissen führte bei Probanden von Mayberg und Mitarbeitern im PET bilateral zur Deaktivierung im präfrontalen Kortex (Mayberg et al. 1995), was in einer späteren Studie bei ähnlichem experimentellen Aufbau mit Deaktivierung im rechten lateralen präfrontalen Kortex nochmals bestätigt werden konnte (Mayberg et al. 1999). Ebenfalls eine Deaktivierung im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Absenz jeglicher Aktivierung in frontalen Hirnregionen fanden Gemar et al. bei Probanden, die sich mit der Erinnerung an negativ besetzte Lebensereignisse während einer PET-Untersuchung in einen traurigen Gemütszustand versetzt hatten (Gemar et al. 1996). Ergänzend wurde in einer fMRT-Studie zu Habituationseffekten bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli (Gesichtsausdrücke) grössere Habituation für positive im Gegensatz zu negativen Reizen im dorsolateralen präfrontalen Kortex nachgewiesen (Wright et al. 2001). Bereits eine sehr frühe Studie mit PET beschreibt die beidseitige Aktivierung des orbitofrontalen Kortex ebenfalls beim Abrufen negativer Erinnerungen während des Experimentes (Pardo et al. 1993). Durch Filme induzierte Emotionen führten bei gesunden Probanden im PET bei Paradiso et al. zur Aktivierung des orbitofrontalen Kortex bei negativen und zur Deaktivierung des orbitofrontalen Kortex bei positiven Reizen (Paradiso et al. 1997b). Auch mit unangenehmen akustischen Reizen konnte mit PET eine isolierte Aktivierung des orbitofrontalen Kortex beidseits nachgewiesen werden (Frey et al. 2000). Mit der Präsentation von Fotos mit negativer Valenz aus dem IAPS wurde ebenfalls Aktivierung des orbitofrontalen Kortex in gesunden Probanden nachgewiesen (Paradiso et al. 1999). Bei 26 männlichen Versuchspersonen wurden unter sehr gut kontrollierten Bedingungen im fMRT Emotionen mit Gesichtsausdrücken evoziert, welche bei negativer Valenz zur Aktivierung des orbitofrontalen und lateralen präfrontalen Kortex und bei positiver Valenz nur zur Aktivierung des lateralen präfrontalen Kortex führten (Habel et al. 2005). Im weiteren konnte auch gezeigt werden, dass insbesondere der orbitofrontale Kortex in die Verarbeitung (sozialer) Stimuli mit Bezug zu Menschen involviert ist, wobei hintere präfrontale mediale Strukturen eher allgemeinere Reize mit emotionaler Valenz verarbeiten (Britton 2006).

Vor dem Hintergrund bisheriger Studienergebnisse kann nicht von einer Lateralisierung der Hemisphären bei genereller oder valenzspezifischer Verarbeitung von Emotionen im orbito-

frontalen Kortex oder auch von geschlechtsbezogenen Unterschieden ausgegangen werden (zur Übersicht Wager et al. 2003, Wrase et al. 2003), obwohl Einzelbefunde für eine Lateralisierung der Verarbeitung negativ besetzter Reize nach rechts sprechen (Lee et al. 2004).

Wechselwirkungen zwischen emotionaler Verarbeitung und motorischer Aktion (d.h. Bewegung) blieben bisher unklar. In gesunden Versuchspersonen konnte in einer kombinierten funktionell-anatomischen (PET) und elektrophysiologischen (Bereitschaftspotential im EEG) Untersuchung der Unterschied zwischen induzierten und selbst initiierten Fingerbewegungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex nachgewiesen werden (Jahanshahi et al. 1995). Die Beteiligung bilateraler präfrontaler Kortexareale an der Vorbereitung von Bewegungen wurde durch die gleiche Arbeitsgruppe im PET (Jenkins et al. 2000) und in anderen Studien mit fMRI (Weeks et al. 2001, Weilke et al. 2001) bestätigt. Eine Interaktion von selbstinitiierten Bewegungen und Verarbeitung von emotionalen Reizen gerade im in beiden Bereichen aktiven präfrontalen Kortex lässt sich also vermuten. Andererseits wird die Aktivierung zum Teil auf Prozesse des Arbeitsgedächtnisses infolge der in den Experimenten genutzten Aufgabenblöcke zurückgeführt (Wiese et al. 2004). Mit Blick auf aktuelle Diskussionen und neuer Theorien (z.B. „mirror neurons“) sind wohl in Zukunft noch klarere Erklärungsmodelle zu erwarten.

### ***1.3 Die Darstellung von neuronaler Aktivität mit der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT)***

Bei der Erforschung zerebraler Aktivität und ihrer Lokalisation unter bestimmten Versuchsbedingungen spielt die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) eine wichtige Rolle. Neben der fMRT kommen elektrophysiologische (Elektroenzephalografie EEG), elektromagnetische (Magnetenzephalographie MEG) und verschiedene nuklearmedizinische Methoden zur Anwendung (Positronenemissionstomografie PET, <sup>133</sup>Xenon-Clearance-Methode sowie Single-Photon-Emissions-Computer-Tomografie SPECT). Der Vorteil der fMRT liegt in der nichtinvasiven Methode mit relativ geringem Aufwand, es müssen weder Röntgenstrahlen noch radioaktiv markierte Pharmaka appliziert werden, bei trotzdem hoher räumlicher Auflösung. Dadurch eignet sich die fMRT sehr gut für psychiatrische Patienten.

#### **1.3.1 Magnetische Kernspinresonanz-Tomographie (MRT)**

Schon im Jahre 1973 versuchte Lauterbur, das von Bloch und Purcell unabhängig voneinander entwickelte Prinzip der magnetischen Kernspinresonanz als Grundlage für ein bildgebendes Verfahren zu nutzen (Lissner 1986). Heute besitzen wir mit der MRT ein für die Patienten

völlig unschädliches Untersuchungsgerät, welches in vielen Fachrichtungen Anwendung findet.

Das physikalische Prinzip beruht darin, dass Atomkerne einen Drehimpuls (spin) und ein magnetisches Moment besitzen. Atomkerne (z.B. die Protonen des Wasserstoffs) lassen sich somit in einem Gewebe (z.B. Hirnsubstanz) durch ein externes magnetisches Induktionsfeld in Feldrichtung anordnen. In diesem Magnetfeld führt der Kern eine Präzessionsbewegung aus<sup>10</sup>, deren Frequenz proportional zur jeweiligen Feldstärke und für jede Atomkernart spezifisch ist (für H<sub>2</sub>-Protonen bei 1 Tesla z.B. 42,58 MHz). Zur Anregung der magnetischen Kernspinresonanz wird quer zur Richtung des externen elektrischen Feldes über eine Spule ein magnetisches Wechselfeld in Form einer Radiofrequenz (RF) in das Gewebe eingestrahlt, die exakt der Präzessionsfrequenz der zu untersuchenden Atomkerne entspricht. Dadurch werden die Kernmomente aus ihrer ursprünglichen Richtung geklappt, meist um genau 90°. Die so abgelenkten Kerne induzieren ihrerseits eine Wechselspannung in der Spule und ausserdem wird die Geschwindigkeit, mit der die Kerne in ihren Ausgangspunkt zurückkehren (Relaxationszeit), gemessen. Es werden zwei Relaxationszeiten, T1 und T2, unterschieden. Die T1 beschreibt die Zeit, in der die Atomkerne in ihre longitudinale, geordnete magnetische Ausrichtung zurückkehren. Sie hängt in starkem Masse von den Wechselwirkungen der Atome in einem bestimmten Gewebe (z.B. graue oder weisse Hirnsubstanz, Liquor) ab. Die Relaxationszeit T2 bestimmt die Dauer, bis die durch die Radiofrequenz veränderte Präzessionsbewegung des Kernspin zum Ausgangspunkt zurückkehrt. Die T2 wird von Inhomogenitäten im magnetischen Feld, von benachbarten paramagnetischen Teilchen und von Diffusionsbewegungen der H<sub>2</sub>-Atome beeinflusst. Der Gittereffekt aller phasenverschiebenden Einflüsse auf die T2 wird als T2\* bezeichnet (Cohen et al. 1994). Noch drei weitere Begriffe sind wichtig: Die Echozeit TE ist die Zeit, die zwischen der Aussendung der Radiofrequenz (RF) und der Messung der Magnetresonanz vergeht, während die Repetitionszeit TR den Abstand zwischen jeweils zwei RF-Impulsen bestimmt. Ausserdem ist die Angabe des Winkels notwendig, der die Ablenkung des Atomkerns in seiner transversalen Richtung beschreibt (flip angle). Er beträgt zum Erstellen anatomischer Bilder meist 90°.

Für die Nutzung der Kernresonanz als bildgebendes tomographisches Verfahren wird dem externen magnetischen Grundfeld ein sich in seiner Feldstärke veränderndes Gradientenfeld überlagert. Dabei wird nur in dem Bereich die Resonanz angeregt, in dem die Summe von Grundfeld und Gradientenfeld der eingestrahlteten Radiofrequenz für eine spezifische Kernart entspricht. Durch Anordnen der Gradientenspulen in verschiedene Richtungen und Aufnahme

---

<sup>10</sup> Die *Präzession* ist die kreisförmige Verlagerung der Atomkernachse (in Form eines Kreiseis).

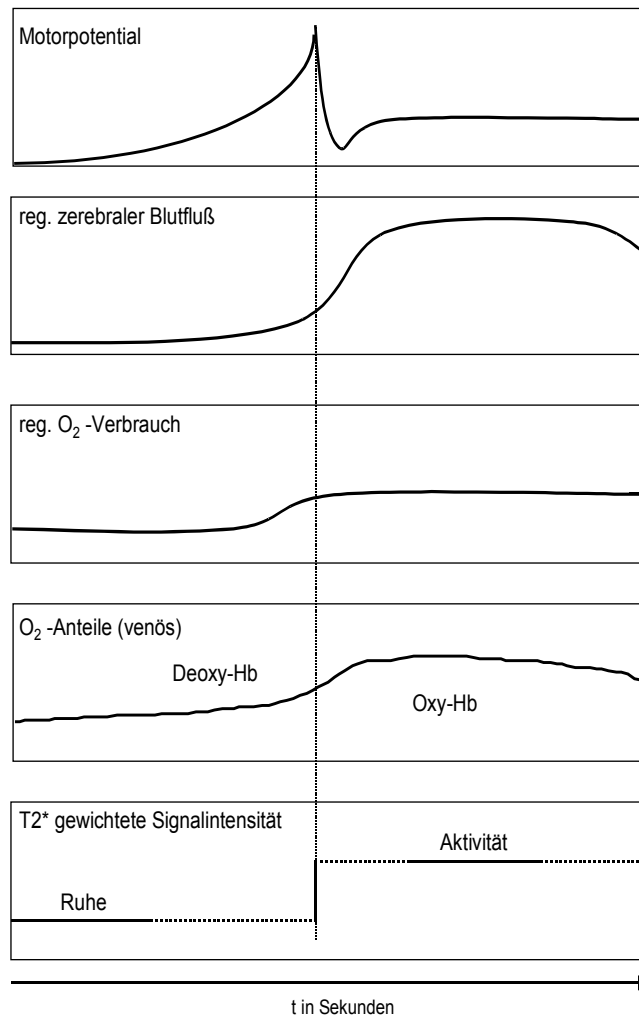


der ortsabhängigen Präzessionsfrequenzen lässt sich mit einem mathematischen Verfahren, der Fouriertransformation, ein dreidimensionales Bild computerisieren.

Nebenwirkungen durch das magnetische Feld, die Hochfrequenzen oder die Gradienten sind nicht bekannt, so dass die Untersuchungsart als tolerabel angesehen wird. Ausgeschlossen werden nur Patienten mit Herzschrittmachern oder metallischen Implantaten (Bundesgesundheitsblatt 1984).

### **1.3.2 Funktionelle Magnetresonanz-Tomographie (fMRT)**

Neuronale Aktivität bedingt eine lokale Veränderung im zerebralen Blutstrom, im Blutvolumen und in der Sauerstoffsättigung. Mit fMRT lassen sich mit T1 Veränderungen im Blutstrom oder mit T2\* intravenös injizierte Kontrastmittel bzw. endogene durch ihren Paramagnetizismus die Magnetresonanz des Wasserstoffatoms beeinflussende Teilchen nachweisen. Die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins in den Erythrozyten verändern sich mit dem Zustand der Oxygenierung. Mit Sauerstoff gesättigtes Hämoglobin besitzt ein länger anhaltendes Signal in der Magnetresonanz als Deoxyhämoglobin, das Signal ist somit Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD). Dementsprechend ist das Eisen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) des Deoxy-Hb durch das fehlende  $\text{O}_2$ -Atom zur paramagnetischen Substanz geworden, es ist ein *endogenes* Kontrastmittel. Diese Tatsache nutzte Turner, um bei Katzen eine Signalveränderung während experimentell herbeigeführter Anoxie mit EPI-fMRT nachzuweisen. Die Versuche ergaben ein Absinken des MR-Signals in dem Masse, wie der Anteil von Deoxy-Hb im Blut anstieg. Wenn der Sauerstoffanteil in der Atemluft der Versuchstiere angehoben wurde, stieg das MR-Signal an und überschritt den Wert des Ruhezustands (Turner 1995). Im aktivierten Kortexareal kommt es zu erhöhtem Sauerstoffverbrauch, es erhöht sich der regionale Blutfluss und es kommt zum  $\text{O}_2$ -Überangebot. Der oxygenierte Hämoglobinanteil im venösen Abfluss erhöht sich und kann somit als *Signalanstieg* nachgewiesen werden (siehe Abbildung 1-2). Um physiologische Vorgänge sichtbar zu machen soll die zur Erstellung eines Bildes notwendige Zeit extrem verkürzt sein (hohe zeitliche Auflösung). Dies wird mit der Fast Low Angle Shot (FLASH)-Technik und der Echo Planar Imaging (EPI)-Technik möglich. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Gerät verwendet, das mit FLASH arbeitet. Diese Methode ermöglicht hohe räumliche Auflösung und reduziert durch den Blutstrom induzierte Signale bei gutem Signal-Rausch-Verhältnis (Frahm et al. 1993). Das gemessene Signal ist proportional zu den Bedingungen, denen die Versuchsperson während des Experiments ausgesetzt wird. Es erhöht sich mit zunehmender Feldstärke des externen Magneten.



**Abbildung 1-2** Darstellung des Prinzips der fMRT am Beispiel des motorischen Kortex (Abgewandelt nach Grodd et al. 1995).

### **1.4 Fragestellung und Ziele der vorliegenden Untersuchung**

Insgesamt ist bis jetzt sehr wenig über die neurophysiologischen Grundlagen der Interaktion zwischen Emotionsverarbeitung und motorischer Dysfunktion bei Gesunden und katatonen Patienten bekannt. Diese Arbeit verfolgt das Ziel, in die Verarbeitung verschiedener emotionaler Reize involvierte Regionen im frontalen und präfrontalen Kortex sowie Motorkortex mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie bei katatonen Patienten im Vergleich zu Gesunden näher zu bestimmen und gleichzeitig ihre Beziehung zu selbstinduzierten Bewegungen aufzuklären. Zudem wird die Wirkung des bei Katatonie therapeutisch dramatisch wirksamen GABA-A – Potentiators Lorazepam auf die Verarbeitung verschiedener emotionaler Reize im präfrontalen und Motorkortex bei Gesunden und auf diese Therapie ansprechenden katatonen Patienten untersucht. Zusammengefasst wird von folgenden Hypothesen ausgegangen:

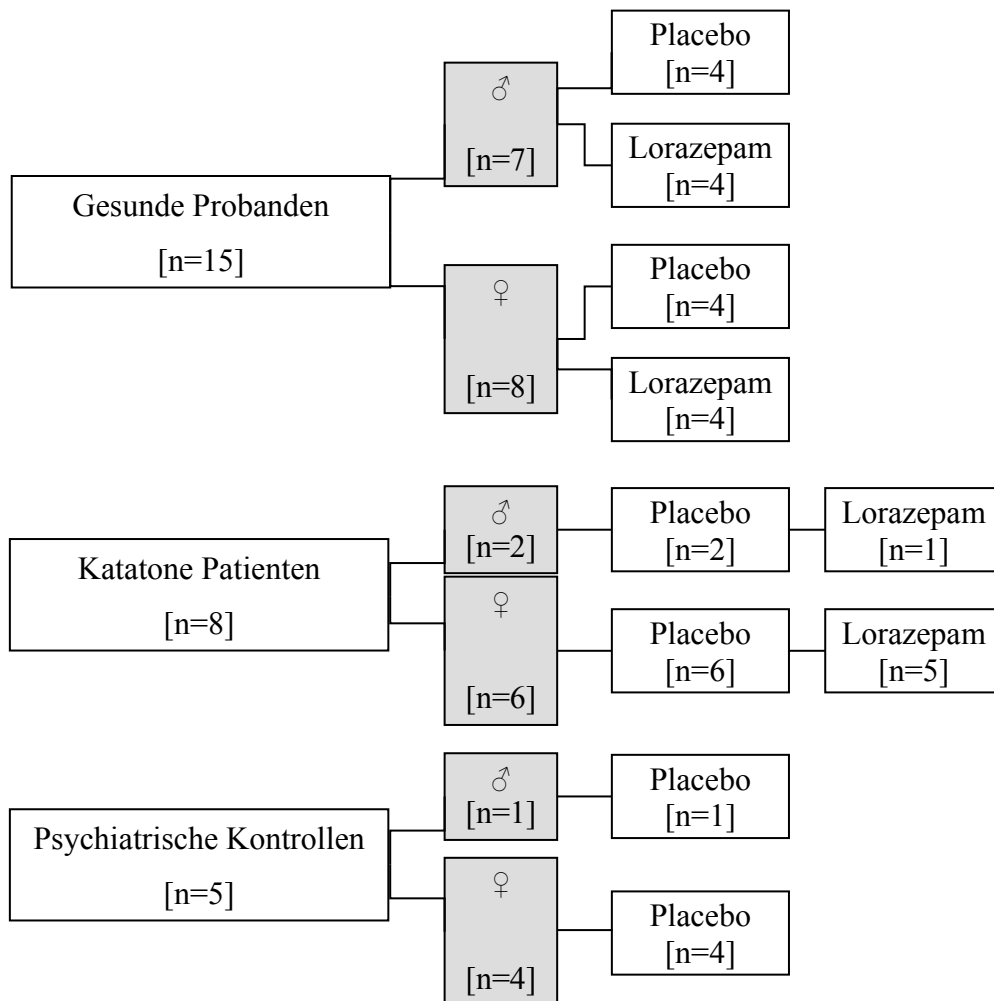
1. In die Informationsverarbeitung von Emotionen sind Areale im medialen orbitofrontalen und dorsalen lateralen präfrontalen Kortex involviert; es bestehen unterschiedliche Muster für verschiedene emotionale Valenzen (positiv und negativ) bei gleichbleibender emotionaler Intensität.
2. Bei katatonen Patienten finden sich im Vergleich zu Gesunden bei der Verarbeitung emotionaler Reize und der Ausführung einer damit assoziierten einfachen motorischen Aufgabe eher Veränderungen in frontalen Hirnarealen als in primär motorischen Arealen.
3. Die Modulation von GABA-A Rezeptoren durch Lorazepam kann bei der Informationsverarbeitung von emotionalen Reizen im frontalen Kortex nachgewiesen werden und unterscheidet sich bei katatonen Patienten im Vergleich zu Gesunden.
4. Die neuronale Aktivität im prämotorischen Kortex ist in Abhängigkeit von der emotionalen Valenz (positiv, negativ, neutral) verschieden ausgeprägt; Unterschiede im primären Motorkortex finden sich bei Katatonen im Vergleich zu Gesunden nicht.

## 2Methodik

### 2.1 Patienten und Probanden

Insgesamt besteht die Studie aus drei Experimenten. Im *Experiment I* wurden 15 gesunde Versuchspersonen untersucht, je acht mit Placebo und sieben mit Lorazepam. Ein Proband wurde ausgeschlossen. Im *Experiment II* wurden acht katatone Patienten *zuerst* mit Placebo, zu einem späteren Zeitpunkt mit Lorazepam untersucht. Im *Experiment III* schliesslich wurden fünf Patienten ohne katatone Symptome als Kontrollgruppe für psychiatrische Erkrankungen ohne Medikation untersucht. Die genaue Aufteilung kann der Abbildung 2-1 entnommen werden. Der Versuchsaufbau war in allen drei Experimenten identisch. Die Untersuchung wurde vor der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität dargelegt und von dieser auch genehmigt.

**Abbildung 2-3** Flussdiagramm aller an der fMRT-Studie beteiligten Patienten und Probanden unter Berücksichtigung des Geschlechts und der Medikation.



tigung des Geschlechts und der Medikation.

## 2.1.1 Experiment I: Gesunde Probanden

Die Probanden wurden im Frühjahr 1997 mittels Aushängen in verschiedenen Bildungseinrichtungen rekrutiert. Sie wurden eingeladen, sich das fMRT-Gerät anzuschauen, um sich des eingegengten Raumes während der Messung bewusst zu werden. Ihnen wurde das Experiment erklärt, auf eine bevorstehende Injektion hingewiesen und ein speziell entworfener Aufklärungsbogen vorgelegt und unterschrieben (siehe Anhang). Sie wurden auch darauf aufmerksam gemacht, dass der Versuch sofort ohne die Angabe von Gründen von ihnen abgebrochen werden kann. Probanden mit einer bekannten psychischen oder körperlichen Erkrankung, Medikamenten- oder Alkoholabusus, mit einem Herzschrittmacher, einer möglichen Schwangerschaft oder einem metallischen Implantat wurden von der Studie ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Messung kannten alle Probanden den Routinemessvorgang bereits von einer anderen vorherigen fMRT-Untersuchung. Kurz vor dem Experiment wurde die emotionale Verfassung der Versuchsperson mit der Befindlichkeitsskala Bf-S (Zerssen 1976) und die Händigkeit mit dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) bestimmt. Dann wurde ihnen von einem am Versuch nicht beteiligten Arzt (blindes Versuchsdesign) eine intravenöse Injektion mit entweder isotoner Natriumchloridlösung (Natriumchlorid-Infusionslösung 154 Berlin-Chemie<sup>v</sup>) oder 1 mg Lorazepam (TAVOR<sup>v</sup>) verabreicht. Die persönlichen Daten der Versuchspersonen und die Testergebnisse lassen sich der Tabelle 3-1 entnehmen.

<b>id-Code<sup>11</sup></b>	<b>Ge-schlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Beruf</b>	<b>L.Q.*</b>	<b>Be-fin-den<sup>#</sup></b>	<b>Medi-ka-tion</b>
<b>A02</b>	weiblich	26	Studentin	100	6	Lorazepam
<b>A03</b>	männlich	25	Student	100	4	Lorazepam
<b>A05</b>	weiblich	25	Studentin	100	17	Placebo
<b>A06</b>	weiblich	23	Studentin	100	8	Placebo
<b>A07</b>	männlich	26	Student	100	3	Lorazepam
<b>A10</b>	männlich	24	Krankenpfleger	41	21	Placebo
<b>A11</b>	männlich	25	Student	100	0	Lorazepam
<b>A18</b>	weiblich	34	Ärztin	83	10	Lorazepam
<b>A21</b>	männlich	23	Student	83	8	Placebo
<b>A25</b>	männlich	26	Student	100	12	Lorazepam
<b>A28</b>	weiblich	25	Studentin	100	14	Placebo
<b>A30</b>	weiblich	23	Studentin	67	3	Lorazepam
<b>A33</b>	weiblich	20	Studentin	-47	11	Placebo
<b>A34</b>	weiblich	26	Studentin	100	24	Lorazepam
<b>A36</b>	männlich	26	Student	100	10	Placebo
<b>A37</b>	männlich	21	Student	100	9	Placebo

\* Lateralitätsquotient nach EDINBURGH HANDEDNESS INVENTORY

# Befindlichkeitsskala Bf-S

<sup>11</sup> Der id-Code wurde verwendet, um den Schutz der Identität unserer Patienten und Probanden zu gewährleisten: Axx = Probanden, Cxx = katatone Patienten, Dxx = nichtkatatone Kontrollpatienten.

## **2.1.2 Experiment II: Katatone Patienten**

Die katatonen Patienten stammen aus der Gesamtheit aller zwischen Juli 1996 und Januar 1998 in der psychiatrischen Universitätsklinik Magdeburg sowie in den Fachkrankenhäusern Haldensleben und Blankenburg aufgenommenen Patienten (Inzidenz 2,6% aller Aufnahmen). Die Diagnosestellung der Grundkrankheit (DSM IV) und die Differenzierung der katatonen Symptome wurde von zwei Fachärzten unabhängig voneinander durchgeführt. Dazu wurden die verschiedenen Diagnosewerkzeuge von Rosebush (Rosebush et al. 1990), Lohr (Lohr et al. 1987), Bush (Bush-Francis Catatonia Rating Scale, Bush et al. 1996) und Northoff (Northoff Catatonia Scale, Northoff et al. 1999a) genutzt. Von den acht Patienten wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme vier noch nie und vier in den sechs vorangehenden Monaten nicht mit Neuroleptika behandelt. Davor erhielten letztere eine Therapie mit Haloperidol (5-20 mg) für durchschnittlich 1,1V0,4 Jahre. Ein Patient erhielt 3x100 mg Clozapin täglich. Ausserdem nahmen drei Patienten Amitryptilin (50-200 mg), zwei Patienten Lithium und ein Patient Carbamazepin ein. Ein signifikanter Unterschied zwischen mit Neuroleptika behandelten und unbehandelten Patienten wurde weder im psychopathologischen Erscheinen noch im fMRT oder MEG<sup>12</sup> beobachtet (Northoff et al. 2004). Zum Zeitpunkt der Untersuchung durften die Patienten nicht mit Benzodiazepinen behandelt worden sein. Katatone mit anderen (neurologischen, internistischen) Krankheitszeichen, Alkohol- oder Medikamentenabusus, Hyper- und/oder Dyskinesien und neuroleptikainduzierten extrapyramidal-motorischen Symptomen wurden ebenfalls nicht in die Studie einbezogen. Die Beurteilung der Psychopathologie wurde mit der Global Assesment Scale (GAS, Endicott et al. 1976), der Positive and Negative Symptom Scale (PANSS, Kay et al. 1987), der HAMILTON Anxiety Scale (HAM-A, Hamilton 1959) und der HAMILTON Depression Scale (HAM-D, Hamilton 1960) durchgeführt. Die Werte findet man in der Tabelle 3-3, Details wurden anderweitig vorgestellt (Northoff et al. 2000c).

---

<sup>12</sup> Die Patienten wurden auch in eine MEG-Untersuchung mit dem gleichen Paradigma einbezogen (Northoff et al. 2004).

id-Code	Geschl.	Alter	Beruf	Bf-S	Medikation	Diagnose (DSM-IV)	Therapie		Erkrankg.-dauer
C02	weibl.	28	Angestellte	12	Plac.	296.54 <sup>3</sup>	0	nein	6 Jahre
C04	männl.	28	Angestellter	15	Plac.	295.20 <sup>1</sup>	280 mg	nein	4 Jahre
C05	weibl.	47	Angestellte	19	Plac./Lor.	296.44 <sup>2</sup>	0	nein	9 Jahre
C06	weibl.	45	Angestellte	15	Plac./Lor.	296.54	120 mg	ja	11 Jahre
C07	weibl.	34	Angestellte	22	Plac./Lor.	195.20	0	§ nein	4 Jahre
C08	weibl.	28	Arbeiterin	13	Plac./Lor.	295.20	460 mg	nein	2 Jahre
C09	männl.	30	Arbeiter	36	Plac./Lor.	295.20	330 mg	ja	11 Jahre
C10	weibl.	38	Angestellte	17	Plac./Lor.	296.44	0	nein	5 Jahre
D02	weibl.	57	Arbeiterin	26	Plac.	296.54	0	nein	3 Jahre
D04	weibl.	42	Ø Ausbildg.	15	Plac.	296.04 <sup>4</sup>	110 mg	ja	1 Jahr
D06	männl.	33	Ø Ausbildg.	12	Plac.	295.10 <sup>5</sup>	280 mg	nein	11 Jahre
D09	weibl.	44	Angestellte	18	Plac.	296.44	0	nein	5 Jahre
D10	weibl.	30	Arbeiterin	6	Plac.	296.54	0	nein	5 Jahre

<sup>1</sup> Schizophrenie, katatoner Typus

<sup>2</sup> schwere bipolare Störung mit psychotischen Merkmalen, letzte Episode manisch

<sup>3</sup> schwere bipolare Störung mit psychotischen Merkmalen, letzte Episode depressiv

<sup>4</sup> schwere bipolare Störung mit psychotischen Merkmalen, einzelne manische Episode

<sup>5</sup> Schizophrenie, desorganisierter Typus

<sup>6</sup> Clorpromazin-Equivalent

**Tabelle 2-2** Klinische und demographische Daten der beiden Patientengruppen.

Alle Patienten mussten am Tag der Einweisung mindestens eine halbe Stunde Zeichen der Akinese zeigen. Gemäss evidenter Behandlungsempfehlung (siehe oben) erhielt jeder der katatonen Patienten sofort nach gesicherter Diagnose zwei- bis viermal eine Injektion mit 1- 2,5 mg Lorazepam (Mittelwert 5,2 mg V 1,3 mg). Katatone mit einer deutlichen Besserung der Symptomatik in den folgenden 24 Stunden (responder) wurden in die Studie aufgenommen. Patienten, bei denen sich die Symptome nicht aufgelöst hatten, wurden nicht eingeschlossen. Die weitere Therapie bestand in der Gabe von Neuroleptika und Antidepressiva. Alle untersuchten Patienten wurden vor dem Experiment von einem Arzt aufgeklärt und eine schriftliche Einwilligung wurde eingeholt. Die Händigkeit und das Befinden wurden analog zu den oben beschriebenen gesunden Probanden erhoben und Kontraindikationen für die Untersuchung mit MRT wurden ausgeschlossen.

### 2.1.3 Experiment III: Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe sollte sich zur Gruppe der Katatonen nur durch die Abwesenheit von typischen Katatoniezeichen unterscheiden. Somit wurden nur Patienten ausgewählt, die die gleiche Grundkrankheiten aufwiesen, ähnlich therapiert wurden und ähnliche klinische und demographische Werte hatten. Die Diagnose wurde wiederum von zwei Psychiatern gestellt und nach DSM-IV klassifiziert (siehe Tabelle 2-2). Die psychopathologische Beurteilung, die

	<b>Katatone</b> (n=8)	<b>Psychiatrische</b> <b>Kontrollen</b> (n=5)
<b>Dauer der Erkrankung</b> (Jahre)	7 V 3,85 (2 - 11)	5 V 4,32 (1 - 11)
<b>Alter bei Erkrankungsbeginn</b>	28,83 V 7,44 (18 - 38)	39 V 13,14 (22 - 54)
<b>Zeit seit aktuellem Ausbruch</b> (Wochen)	5,33 V 1,75 (3 - 8)	5,75 V 0,96 (5 - 7)
<b>Behandlungsdauer</b> (Jahre)	6 V 3,578 (2 - 11)	4,2 V 4,324 (0,8 - 10)
<b>Neuroleptika (CPZ)</b> (mg)	198,33 V 188,3 (0 - 460)	97,5 V 132,26 (0 - 280)
<b>Anticholinergika</b> (n)	0,67 V 0,52 (0 - 1)	0,75 V 0,5 (0 - 1)
<b>Global Assessment Scale (GAS)</b>	16,17 V 2,14 (12 - 18)	19,25 V 0,96 (18 - 20)
<b>Positive und Negative Symptome Skala (PANSS)</b>	100 V 22,08 (80 - 140)	84,5 V 31,43 (60 - 130)
<b>Hamilton - (HAM-A)</b>	23 V 2,19 (19 - 25)	19 V 2 (16 - 20)
<b>- (HAM-D)</b>	12,67 V 4,18 (8 - 20)	18,25 V 1,71 (16 - 20)
<b>Anzahl katatonen Episoden</b>	3,33 V 2,34 (2 - 8)	0
<b>Dauer der katatonen Symptome</b> (Tage)	18,83 V 5,42 (9 - 25)	0
<b>Rosebush – Skala</b>	10,67 V 0,82 (10 - 12)	0
<b>Northoff Katatonieskala:</b>		
<b>NCS - MOT</b> (motorisch)	21,67 V 2,66 (18 - 24)	0
<b>NCS - AFF</b> (affektiv)	22 V 2,19 (20 - 24)	0
<b>NCS – BEHAV</b> (Verhalten)	25,33 V 8,82 (10 - 34)	0
<b>NCS - TOT</b> (total)	69 V 11,51 (48 - 78)	0

**Tabelle 2-3** Klinische Daten und Testergebnisse (Mittelwert V Standardabweichung) der beiden Patientengruppen.

Vorbereitung auf das Experiment und die Ausschlusskriterien waren identisch zu den anderen Gruppen. Allerdings wurden die Patienten der psychiatrischen Kontrolle nur mit Placebo untersucht.

### 2.2 Versuchsaufbau

Das Experiment dauerte insgesamt ungefähr zwei Stunden und war für alle Teilnehmenden gleich aufgebaut. Nach der Erhebung von Händigkeit und Befinden erfolgte die intravenöse Applikation des Medikamentes durch einen nicht direkt am Versuch beteiligten Arzt. Dann

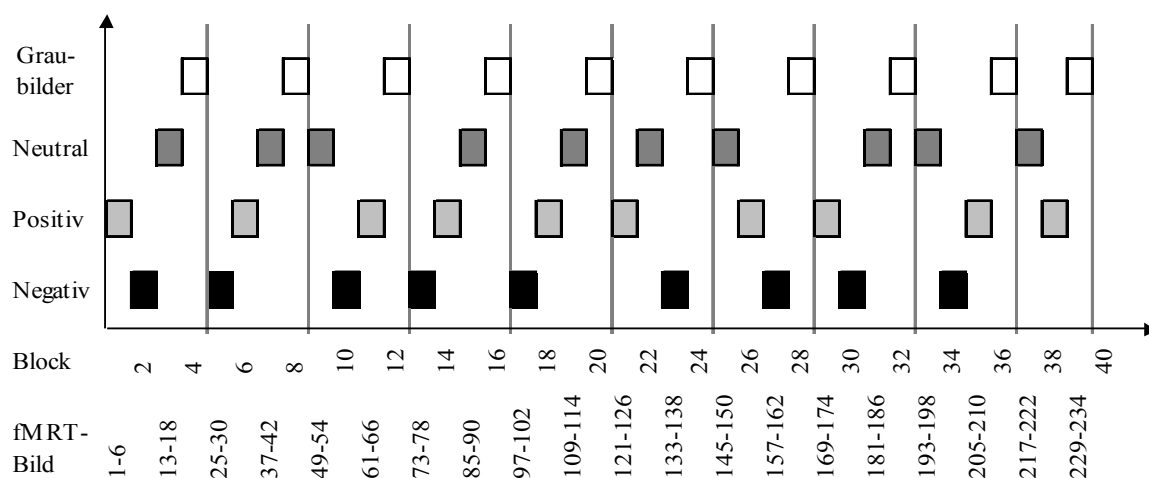


wurden an den wichtigsten anatomischen Orientierungspunkten magnetresonanzsuszeptible Markierungen in Form von Zerbeisskapseln (Nitrolingual<sup>®</sup>) mit EEG-Klebesubstanz (ELE-FIX<sup>®</sup>) befestigt, um die Ergebnisse mit denen aus der MEG-Studie vergleichen zu können. Alle metallischen Gegenstände wurden abgelegt und die Versuchspersonen lagerten sich bequem auf der Liege des Geräts. Sie wurden aufgefordert, während der Gradientengeräusche möglichst ruhig zu verharren, um die Störungen durch Bewegungen so gering wie möglich zu halten. Der Kopf wurde mit einem Vakuumkompressionskissen fixiert. Während der Messungen trugen die Probanden Kopfhörer, um Anweisungen des Versuchsleiters entgegennehmen zu können und bei den anatomischen Aufnahmen bzw. in den Messpausen entspannende Musik zu hören. Durch ein Mikrofon konnte zu jeder Zeit Kontakt zum Versuchsleiter aufgenommen werden. Mit einem computergesteuerten Farbprojektor wurden ausgewählte Bilder (siehe unten) auf einen Spiegel am Kopfende des MRT-Gerätes projiziert. Diese Bilder konnten die Probanden mit Hilfe einer Prismenbrille betrachten.

### 2.2.1 Die Induktion von Emotionen mit dem IAPS

Zur Untersuchung der Verarbeitung von Emotionen im Gehirn musste ein Paradigma entwickelt werden, welches unter den technischen Bedingungen der fMRT ausführbar ist. In dieser wie auch in einigen anderen Studien (Irwin et al. 1997, Lane et al. 1997, Paradiso et al. 1997a, Turhan et al. 1998) wurde das standardisierte visuelle System IAPS mit Farbfotografien genutzt.

Das Experiment wurde auf der Basis eines faktoriellen Versuchsdesigns entwickelt. Jede Bedingung sollte sich nur im Faktor „*Emotion*“ unterscheiden; der zu untersuchenden Komponente. Die zu präsentierenden Bilder wurden hinsichtlich ihrer Valenz (Normwerte



**Abbildung 2-2** Randomisierte Anordnung der nach drei Emotionsqualitäten aufgeteilten Bilder in Einheiten und Blöcke. Jede Einheit wird durch einen Block mit Graubildern abgeschlossen. Ausserdem ist die fMRT-Bildfrequenz angegeben (pro Block 6 Bildfolgen á 5 Schichten).

von 1-9) eingeordnet in negative<sup>13</sup> (1,0-3,9), neutrale<sup>14</sup> (4,0-6,9) und positive<sup>15</sup> (7,0-9,0) Emotionsqualitäten. Die Intensität der Bilder wurde annähernd konstant gehalten. Dadurch können neurophysiologische Effekte im Zusammenhang mit der Erregung bei der Präsentation der Bilder deutlich reduziert werden (Turhan et al. 1998). Jeweils 10 Bilder einer Qualität bilden einen *Block*. Insgesamt standen je 10 Blöcke á 10 Bilder für die Qualitäten neutral und positiv und 9 Blöcke á 10 Bilder für die negative Qualität zur Verfügung. In einer randomisierten Form wurden je drei Blöcke der verschiedenen Qualitäten zu einer *Einheit* zusammengefasst. Es entstanden also zehn Einheiten, nur eine Einheit ohne die negative Qualität. Als eine Kontrollbedingung wurden Blöcke mit zehn Graubildern zweier sich abwechselnder verschiedener Graustufen zwischen jede Einheit eingefügt. Mit diesen „nichtemotionalen Bildern“ sollten Effekte kontrolliert werden, die nicht in direktem Zusammenhang mit den induzierten Emotionen stehen (z.B. Aufmerksamkeit und Erregung, visuelle Stimulation). Die Abbildung 2-2 ist eine grafische Darstellung des Versuchsdesigns. Die Versuchspersonen konnten jedes Bild über die oben beschriebene Vorrichtung sechs Sekunden lang betrachten. Dann wurde automatisch zum nächsten Bild weitergeschaltet. Ein Block dauerte also eine Minute. Sie wurden instruiert, bei jedem Bildwechsel mit dem Zeigefinger der Haupthand eine Maustaste zu drücken, noch bevor sie das neue Motiv betrachteten.

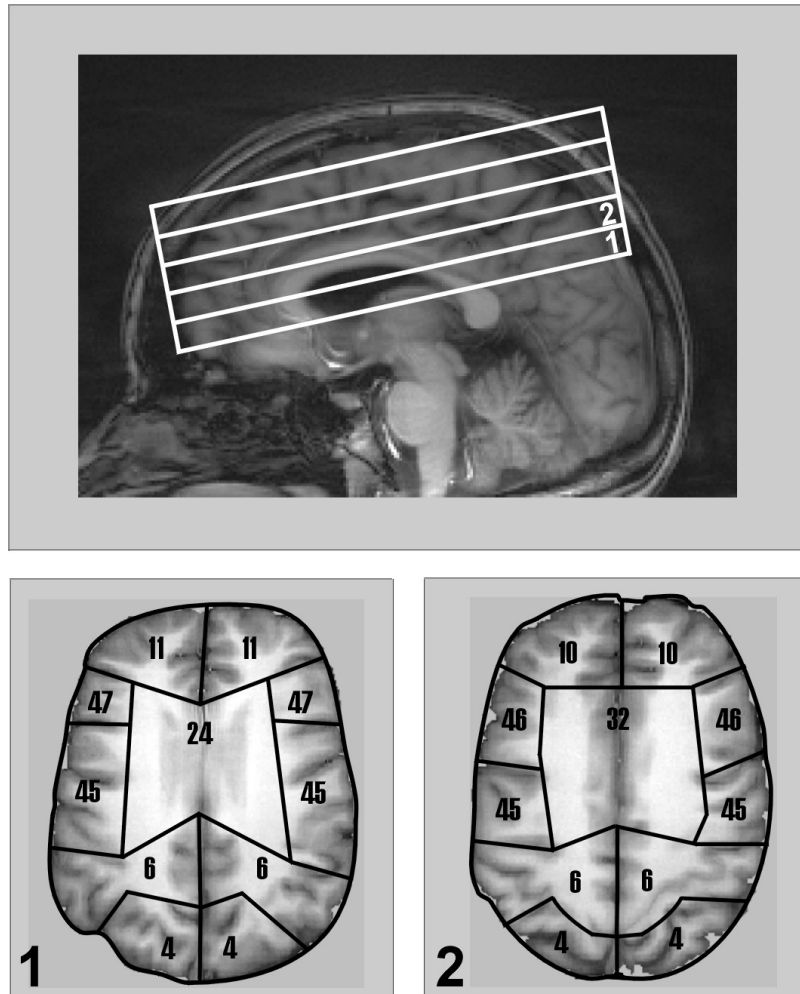
**Abbildung 2-3** Schichtführung und Aufteilung in verschiedene für die statistische Auswertung wichtige Areale (Regions of Interest, ROI). Anatomisches T1 gewichtetes Bild, sagittal ca. in der Medianebene zur Darstellung der fünf parallel verlaufenden axialen Schichten von acht Millimetern Dicke in einem Winkel von ca. 40° zur allgemein angewandten Linie zwischen vorderer und hinterer Kommissur mit Abdeckung des gesamten Lobus frontalis. Zur korrekten anatomischen Zuordnung der funktionellen Daten wurden die anatomischen Schichtbilder mithilfe eines anatomischen Atlas (Talairach und Tournoux 1988) in verschiedene ROI's aufgeteilt, deren Bezeichnung den korrespondierenden Brodmann Arealen (BA) entspricht. Im Bild Darstellung der ersten beiden (nummerierten) axialen Schichten, Bild 1 ist somit die unterste und Bild 2 die zweite Schicht einer einzelnen Versuchsperson mit Kennzeichnung der jeweiligen Areale: Gyrus cinguli BA 24, 32; orbitofrontaler Kortex BA 10, 11; lateraler präfrontaler Kortex BA 45, 46; Prämotorkortex BA 6 und Motorkortex BA 4.

---

<sup>13</sup> Abgebildet sind Motive wie Brand- und Mordopfer, traurige Gesichter, Waffen, Operations- und Sektionsszenen.

<sup>14</sup> Hier handelt es sich um Fotografien von Mobiliar, Gebäuden, Pflanzen u.s.w.

<sup>15</sup> Es werden dargestellt: lächelnde Babys, Liebesszenen, Landschaften u.s.w.



Die Zeit zwischen Bildwechsel und Tastendruck wurde durch einen Computer als Reaktionszeit gemessen, alle Reaktionen nach mehr als 2000 ms galten als Fehler. Um Abweichungen in der Induktion von Emotionen durch das IAPS unter den experimentellen Bedingungen (pharmakologische Wirkungen, räumliche Enge im Gerät, Ermüdung) auszuschliessen, wurden einigen gesunden Probanden in einer weiteren Sitzung alle Bilder in der gleichen Anordnung wie im Experiment nochmals vorgeführt. Vorher erhielten sie die gleiche Medikation (Lorazepam oder Placebo) wie vor der fMRT-Messung. Die Blöcke mit Bildern der gleichen Valenz sollten mit dem „Self assessment manikin“ (SAM, Hamm und Vaitl 1993) hinsichtlich ihrer Dominanz, Valenz und Erregung beurteilt werden. SAM lag in einer Computerversion mit 20stufiger Skala für jede Dimension vor. Zur Beurteilung der Graubilder wurde nur ein Block á zehn Bilder präsentiert.

### 2.2.2 Die Erhebung der anatomischen und funktionellen Daten im fMRT

Für das Experiment in dieser Arbeit wurde ein Gerät der Firma BRUKER (BIOSPEC) mit einer Feldstärke von drei Tesla und einer Bildgrösse von 600x600 mm unter Verwendung einer einfachen Kopfspule genutzt. Die Messungen erfolgten im MRI-Labor des Leibniz-Institut für

Neurobiologie Magdeburg. Zu Beginn jeder Messung wurden fünf auf T1 gewichtete mediale Saggitalschichten (anatomische Darstellung) mit einer Dicke von 4 mm und einer Bildgröße von 250x250 mm angefertigt, um die Schichtführung für die axialen anatomischen und funktionellen Bilder exakt definieren zu können. Die Voxelauflösung für diese Orientierungsbilder lag bei 256x256x1. Anhand der Commissura anterior wurde aus den fünf Schichten der Medianschnitt ausgewählt und in ihm die Schichtführung festgelegt. Die erste Schicht führte schräg rostrocaudal vom Sulcus centralis durch den Gyrus cinguli und weiter etwas oberhalb des Genu corporis callosi durch den Gyrus frontalis. Weitere vier acht Millimeter dicke Schichten verliefen parallel dazu (siehe Abbildung 2-3). Im nächsten Schritt wurden fünf axiale T1-gewichtete anatomische Bilder nach den eingezeichneten Schichten angefertigt (Bildgröße 200x200 mm, Auflösung 256x256x1). Sie wurden später den funktionellen Bildern unterlegt, um die aktivierten Voxel anatomisch zu lokalisieren. Mit dieser Schichtführung wurde es möglich, den Motor- und Prämotorkortex (BA 4,6), den lateralen (BA 9, 45, 46 und 47) und medialen (BA 8, 9, 10) präfrontalen Kortex, den orbitofrontalen Kortex (BA 10, 11, 47 (12) und 45a) und der vordere Gyrus cinguli (24, 25, 32), also den gesamten *Lobus frontalis*, funktionell zu untersuchen. Zur funktionellen Bildgebung wurde eine Gradientenfrequenz mit TR = 240 ms, TE = 41,7 ms und einem Ablenkwinkel = 8° genutzt. Die genutzte FLASH-Sequenz reduziert die Anzahl der Gradientenwechsel (Schalldruckpegel 58 dB am Ohr gemessen) und ermöglicht hohe Auflösungen. Es wurde eine kleine Bildgröße (160x160 mm) mit einer Matrixauflösung von 64x64x1 Voxelpunkten genutzt. Von jedem präsentierten Block mit Bildern der gleichen Emotion wurden sechs funktionelle T2\*-Bildfolgen mit je fünf Schichten angefertigt, wofür zehn Sekunden pro Bildfolge benötigt wurden. Ein Block dauerte 60 s (10 Bildpräsentationen á 6 s). Bei der oben beschriebenen experimentellen Anordnung (siehe auch Abbildung 2-2) konnten also für die emotionalen Qualitäten Neutral und Positiv sowie für die Graubilder sechzig Bildfolgen und für die nur neun Blöcke mit Bildern negativer emotionaler Inhalte 54 Bildfolgen mit je fünf Schichten erhoben werden. Der Versuch dauerte mit Einbezug der Pausen zwischen den Blöcken ungefähr 45 Minuten.

### **2.3 Statistische Auswertung der funktionellen Messergebnisse**

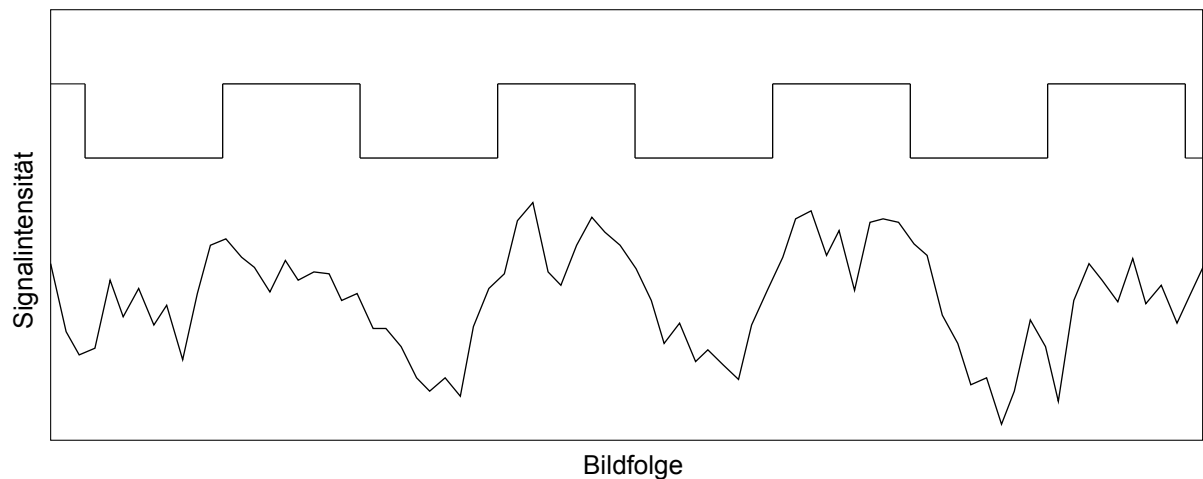
Die funktionellen Daten lagen in Matrixform vor, jedes Bild war in 2688 Voxel mit einer Größe von 2,5x2,5x8 mm aufgelöst. Einem jeden Voxel war ein Wert aus der T2\*-gewichteten Messung zugeordnet. Ausserdem konnte jedem funktionellem Bild ein ihm entsprechendes anatomisches T1-gewichtetes Analogon zugeordnet werden. Um Bewegungsartefakte

auszuschliessen wurden die anatomischen Bildfolgen jedes Probanden kinematographisch<sup>16</sup> untersucht. Ausserdem wurde der Zeitverlauf der Signalintensität graphisch in einem Diagramm dargestellt und auf plötzliche Signalveränderungen zwischen aufeinander folgenden Bildern untersucht. Nur Datensätze, die weder Bewegungen noch Störungen im Intensitätsverlauf erkennen liessen, wurden in die Studie aufgenommen. In den anatomischen Bildern wurden individuell unter der Zuhilfenahme anatomischer, stereotaktischer Orientierungspunkte (Talairach und Tournoux 1988) in jeder Schicht<sup>17</sup> neun anatomische Regionen bestimmt: der orbitofrontale Kortex, der mediale und laterale präfrontale Kortex, das prämotorische Areal und der Motorkortex jeweils in der rechten und linken Hemisphäre und der vordere Gyrus cinguli. Die gleichen anatomischen Regionen aller fünf Schichten wurden dann als eine *relevante Region* (engl.: region of interest, ROI) zusammengefasst. Zur weiteren statistischen Auswertung wurde das im IfN entwickelte Programm KHORFu genutzt (Gaschler et al. 1996). Gegen eine Auswertung mit dem allgemein verbreiteten statistischen Program SPM96 des Wellcome Department of Imaging Neuroscience sprachen trotz vielfältiger Vorzüge dieser Auswertungsroutine auch einige Nachteile: SPM ist für die Aufnahme ganzer Volumen ausgelegt, dies bildet die Grundlage für die Vorbereitung der Bilder mit Bewegungskorrektur sowie räumlicher und zeitlicher Normalisierung. Grundsätzlich lassen sich auch nur wenige Schichten in diesem Programm auswerten, unsere Bemühungen waren jedoch nicht zufriedenstellend. Der Einsatz einer Software, welche genau auf die physikalischen Einstellungen der Untersuchungen eingerichtet ist, bietet grosse Vorteile in der Bildverarbeitung und Beurteilung der Daten. Aufgrund des geringen Bildvolumens stellte die Auswertung der Signalintensitäten auf der Basis relevanter Regionen bessere Voraussetzungen, insbesondere bzgl. der Berechnung funktioneller Korrelationen zwischen den Regionen (functional connectivity), der Untersuchung von Zusammenhängen mit Ergebnissen im MEG oder bei der Korrelation mit klinischen und demografischen Daten. Die Auswertung von Regions of Interest in SPM96 ist schwieriger und vor allem nicht an die anatomische Feinstruktur anzupassen. Wegen dieser Vorteile wurden die Daten trotz besserer Vergleichbarkeit, klarerer Darstellung der verschiedenen Kontraste und leichter Handhabung in SPM96 mit der hier beschriebenen und gut validierten Methode ausgewertet.

---

<sup>16</sup> Die Bilder wurden in schneller Abfolge dargestellt, so dass eine durch Kopfbewegung entstandene räumliche Verschiebung auf der x-Ebene erkennbar wurde.

<sup>17</sup> Also pro Versuchsperson fünf Schichten (siehe Abbildung 2-3, Schichtführung).



**Abbildung 2-4** Darstellung der Korrelation zwischen einer den Stimulus repräsentierenden Referenzkurve (box-car waveform) und dem Zeitverlauf des Signals in einem einzelnen Voxel am Beispiel eines An-Aus Rhythmus, also einem klassischen Blockdesign.

Die Daten wurden Voxel für Voxel mit einer künstlich erzeugten die vier Stimuli repräsentierenden Kurve (engl.: synthesized box-car waveform) korreliert, siehe Abbildung 2-4. Dabei wurden die Voxel bestimmt, die einen Korrelationskoeffizienten mit statistischer Signifikanz  $p < 0,05$  aufwiesen, alle anderen wurden verworfen (zur Methodik siehe auch Northoff et al. 2000b, Northoff et al. 2002b, Northoff et al. 2004). Da bei dieser Vorgehensweise zwar die Beziehung zwischen Referenzkurve und gemessenem Zeitverlauf beachtet wird, nicht aber die Signalintensität zu einem bestimmten Zeitpunkt, mussten die Werte noch kreuzkorreliert werden (Gaschler-Markefski 1997).

Mit der fMRT-Methode wird die Blutoxygenierung in den Gefäßen des Gehirns gemessen. Das bedeutet, dass ein zeitlich definierter physiologischer Zustand mit einem anderen, genauso definiertem Zustand verglichen („subtrahiert“) werden muss, um Schlüsse auf die Veränderungen der neuronalen Aktivität ziehen zu können. Im beschriebenen Versuchsaufbau werden die neurophysiologischen Veränderungen zwischen den folgenden experimentellen Stimulussituationen betrachtet<sup>18</sup>: *Positiv gegen Grau, Neutral gegen Grau, Negativ gegen Grau, Positiv gegen Neutral, Negativ gegen Neutral, Positiv gegen Negativ.*

<sup>18</sup> Diese Vergleichspaare werden im weiteren Verlauf als *Kontraste* bezeichnet.

---

I. **Mittelwerte** in allen drei Gruppen für alle Kontraste

1. Placebo
  2. Lorazepam
- 

II. **Placebo** - Analyse zwischen den Gruppen

1. KRUSKAL-WALLIS (*nichtparametrischer Test für mehrere unabhängige Stichproben*) zwischen allen drei Gruppen
  2. MANN-WHITNEY (*nichtparametrischer Test für zwei unabhängige Stichproben*)
    - a) Gesunde und katatone Patienten
    - b) Gesunde und psychiatrische Kontrollpatienten
    - c) Katatone Patienten und psychiatrische Kontrollpatienten
- 

III. **Lorazepam** - Analyse zwischen den Gruppen

1. MANN-WHITNEY für alle Kontraste
- 

IV. **Placebo gegen Lorazepam**

1. Gesunde (MANN-WHITNEY)
  2. Katatone Patienten (WILCOXON)
- 

**Tabelle 2-4** Statistische Auswertung der fMRT-Messergebnisse. Dieser Vorgang wurde in jeder relevanten Region (RoI) bei negativ und positiv korrelierenden Voxelwerten angewendet.

Die so aus den Z-Werten der einzelnen Voxel entstandenen parametrischen Karten repräsentierten die entsprechenden Kontraste (Bandettini et al. 1993). Es werden zum einen die Voxel bestimmt, die bei der Subtraktion zweier Stimuli einen positiven Wert ergaben (im weiteren positiv korrelierte Voxel), zum anderen auch die Voxel, die bei der Subtraktionsrechnung einen negativen Wert ergaben (negativ korrelierte Voxel). Die erstellten Parameterkarten hatten einen Schwellenwert von  $Z=3,09$ , das entspricht einer Wahrscheinlichkeit  $p<0,001$  für unkorrigierte Mehrfachvergleiche und  $p<0,05$  für die räumliche Erweiterung der aktivierten Areale. Zur ersten Orientierung wurden die so ermittelten Messergebnisse auf den anatomischen Bildern dargestellt. Im nächsten Schritt wurde für jede relevante Region (RoI) die absolute Anzahl aktivierter Voxel und das intensitätsgewichtete Volumen<sup>19</sup> der RoI ausgegeben. Für eine weitere Beschreibung der Signalintensitäten der jeweiligen relevanten Regionen erfolgte der Vergleich der intensitätsgewichteten Volumen mit parameterfreien Tests, da nicht

---

<sup>19</sup> engl.: intensity weighted volume (IWV). Das IWV ist das Produkt aus allen Voxel in einer relevanten Region und der mittleren Signalveränderungen in dieser Region. Es drückt die Aktivierung in einem Areal am besten aus, da es die Intensität des Messsignals und die Anzahl der aktivierten Voxel in sich vereint.

grundsätzlich von allgemein normal verteilten IWW-Werten ausgegangen werden kann. Diese Berechnungen erfolgten mit dem Anwenderprogramm SPSS. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0.05$  festgelegt. Der Ablauf des Vorgehens ist in der Tabelle 2-4 dargestellt.

## **2.4 Die Auswertung der Reaktionszeiten**

Während des Experiments wurden die Reaktionszeiten durch einen Computer erfasst und gemittelt. Sie wurden dann unter Berücksichtigung der Fehlerzahl gewichtet<sup>20</sup> und mit einer Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet. Weiterhin wurde der Zeitverlauf der Reaktionszeiten im Experiment beurteilt (Ermüdungseffekte).

## **2.5 Die Auswertung der Korrelationen**

Für die jeweiligen Reaktionszeiten und Fehler wurden entsprechend der verschiedenen Untersuchungsgruppen Gesunde, Katatone und Kontrollgruppe, mit und ohne Lorazepam, Korrelationskoeffizienten nach *Spearman* berechnet. Für die Beschreibung des Zusammenhangs zwischen den Signalintensitäten der RoI's und den klinischen und demografischen Daten des Patienten wurde das gleiche nichtparametrische Verfahren angewendet.

---

<sup>20</sup> Die Mittelwerte eines Blocks (10 Bilder) wurden folgendermassen gewichtet (mit RT = Reaktionszeit, Feh = Fehler):

$$\text{Mittelwert}_{RT} * (n_{RT} - n_{Feh}) / (n_{RT} + n_{Feh})$$



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Reaktionszeiten und Fehler

Die Mittelwerte der Reaktionszeiten wurden einerseits in Abhängigkeit der verschiedenen Bedingungen (Grau, Neutral, Positiv, Negativ) sowohl innerhalb der einzelnen Gruppen als auch zwischen den Gruppen verglichen (siehe Tabellen 3-1 und 3-2). Andererseits lassen sich die Reaktionszeiten zur Untersuchung ihres Verlaufs longitudinal darstellen (siehe Abbildung 3-3).

		männlich	weiblich	gesamt
Placebo	Grau	396 ± 120	509 ± 98	453 ± 57
	Positiv	444 ± 144	598 ± 133	521 ± 77 *
	Neutral	459 ± 136	608 ± 141	533 ± 74 *
	Negativ	452 ± 140	581 ± 111	516 ± 64 *
Lorazepam	Grau	626 ± 59	560 ± 109	593 ± 33
	Positiv	883 ± 195	686 ± 113	785 ± 98
	Neutral	851 ± 182	688 ± 96	769 ± 82
	Negativ	978 ± 245	718 ± 131	848 ± 130

\* Placebo vs. Lorazepam p < 0.05

**Tabelle 3-1** Reaktionszeiten bei den gesunden Probanden (Mittelwert ± Standardabweichung) in Millisekunden. Statistische Unterschiede zwischen den Gruppen (ANOVA) sind in der Legende bezeichnet. Mit Lorazepam sind die Reaktionszeiten erhöht. Bemerkenswert ist, das mit Placebo bei den weiblichen Versuchspersonen die Zeiten in allen Bedingungen signifikant (t-Test;  $p < 0.02$ ) über denen der Männer liegen, während sie unter Lorazepam niedriger (t-Test;  $p < 0.02$ ) sind.

Bei den Gesunden mit Placebo war die ANOVA signifikant ( $p=0.001$ ) mit einem Unterschied zwischen Grau und Neutral ( $p=0.014$ ). Mit Lorazepam fanden sich in der ANOVA signifikante Unterschiede zwischen Grau und Neutral, Positiv und Negativ ( $p=0.000$ ), nicht aber unter den emotionalen Bedingungen Neutral, Positiv und Negativ (siehe auch Abbildung 3-1).

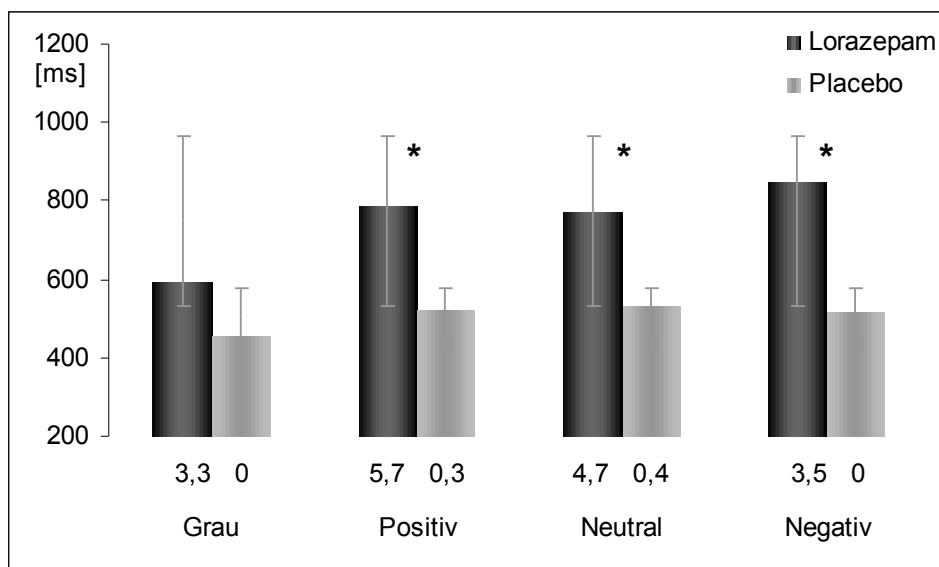
Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) zwischen den drei Untersuchungsgruppen bei Placebo ergab signifikante Unterschiede für Negativ ( $F=7.86$ ;  $p=0.004$ ), Neutral ( $F=7.10$ ;  $p=0.005$ ) und Positiv ( $F=8.06$ ;  $p=0.003$ ), nicht aber für Grau (siehe Tabellen 3-1 und 3-2). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich im Bonferroni Mehrfachvergleich zwischen Katatonen und Patienten aus der psychiatrischen Kontrollgruppe. In der ANOVA

		Katatone	psychiatrische Kontrollgruppe
Placebo	Grau	686 ± 298 *	722 ± 267
	Positiv	851 ± 277 #	500 ± 251 #
	Neutral	881 ± 280 # *	1016 ± 285 #
	Negativ	902 ± 305 #	1074 ± 326 #
Lorazepam	Grau	996 ± 280 #	
	Positiv	1000 ± 219	
	Neutral	1076 ± 240 #	
	Negativ	996 ± 269	

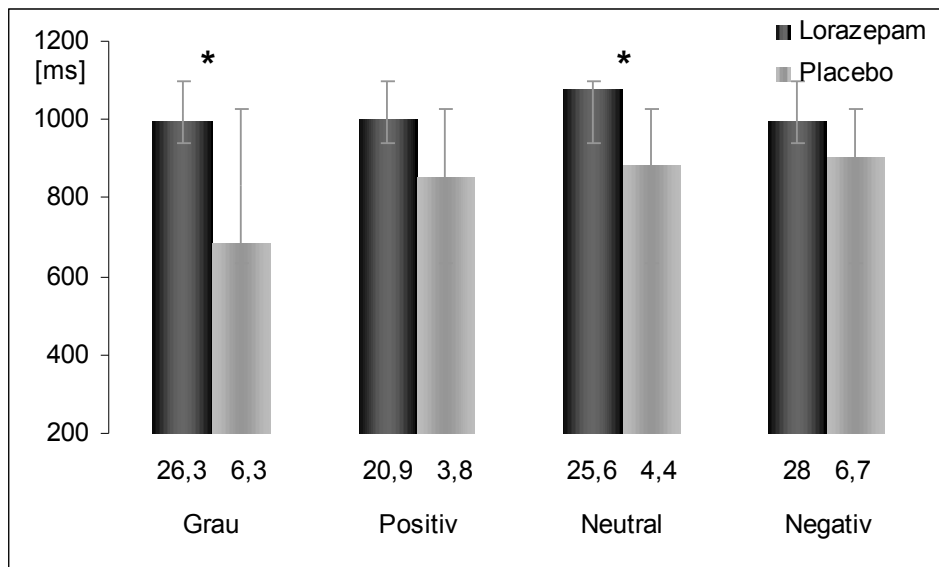
# Gesunde vs. Patienten  $p < 0.05$

\* Placebo vs. Lorazepam  $p < 0.05$

**Tabelle 3-2** Reaktionszeiten in den Patientengruppen (Mittelwert ± Standardabweichung) in Millisekunden. Statistische Unterschiede zwischen den Gruppen (ANOVA) sind in der Legende bezeichnet. Mit Lorazepam sind die Reaktionszeiten erhöht, jedoch in den Bedingungen mit emotionaler Valenz nicht signifikant. Psychiatrische Kontrollpatienten wurden nicht mit Lorazepam untersucht.



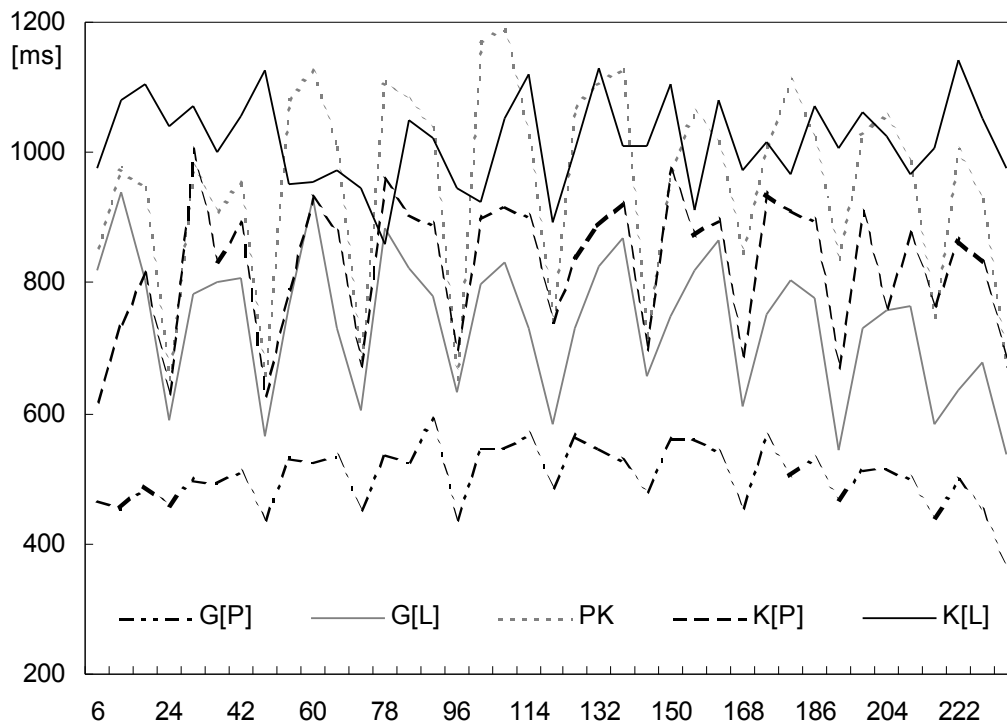
**Abbildung 3-1** Reaktionszeiten der gesunden Probanden in Millisekunden und durchschnittliche Fehleranzahl (auf der x-Achse jedem Balken zugeordnet) für alle vier Bedingungen bei Placebo und Lorazepam. Gut erkennbar sind Anstieg von Reaktionszeiten und Fehleranzahl (Reaktionszeiten >2000 ms bzw. fehlende Antwort) unter Einfluss von Lorazepam, signifikante Unterschiede zwischen den Medikamenten sind gekennzeichnet (\*  $p < 0.05$ ).



**Abbildung 3-2** Reaktionszeiten der katatonen Patienten in Millisekunden und durchschnittliche Fehleranzahl (auf der x-Achse jedem Balken zugeordnet) für alle vier Bedingungen bei Placebo und Lorazepam. Gut erkennbar sind Anstieg von Reaktionszeiten und Fehleranzahl (Reaktionszeiten >2000 ms bzw. fehlende Antwort) unter Einfluss von Lorazepam, signifikante Unterschiede zwischen den Medikamenten zeigten sich bei Grau und Neutral (\*  $p < 0.05$ ).

zwischen Gesunden und Katatonen bei Lorazepam ergaben sich signifikante Unterschiede bei Grau ( $F=5.12$ ;  $p=0.047$ ) und Neutral ( $F=5.21$ ;  $p=0.046$ ), nicht aber bei Negativ und Positiv. Im Vergleich zwischen Placebo und Lorazepam (t-Test) unterschieden sich die Reaktionszeiten bei Gesunden und Katatonen entsprechend Tabelle 3-2 in den Bedingungen Neutral, Positiv und Negativ signifikant.

Bei Katatonen mit Placebo unterschieden sich die Reaktionszeiten (ANOVA,  $p=0.000$ ) zwischen Grau und Neutral ( $p=0.001$ ), Positiv ( $p=0.007$ ) und Negativ ( $p=0.000$ ), nicht aber zwischen den jeweiligen emotionalen Bedingungen. Bei Katatonen mit Lorazepam fanden sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppe. Bei Patienten der psychiatrischen Kontrollgruppe ergab die Auswertung ebenfalls Unterschiede zwischen Grau und Neutral, Positiv und Negativ (ANOVA  $p=0.000$ ; Mehrfachvergleiche  $p=0.000$ ).



**Abbildung 3-3** Verlauf der Reaktionszeiten in allen fünf Gruppen über das gesamte Experiment (Zeiteinteilung der x-Achse in scans). Die Kurven der gesunden Probanden bei Placebo und der Katatonen mit Lorazepam zeigen geringere Amplitudenschwankungen als die der anderen Gruppen. Gesunde ohne Medikation haben weitaus die kürzesten Reaktionszeiten während die katatonen Patienten unter Lorazepam am langsamsten reagierten. G[P] = Gesunde mit Placebo; G[L] = Gesunde mit Lorazepam; PK = Psychiatrische Kontrollgruppe; K[P] = Katatone mit Placebo; K[L] = Katatone mit Lorazepam.

Zur Darstellung von Ermüdungseffekten über das recht lange Experiment wurden für jede Gruppe des Experimentes die Reaktionszeiten über den gesamten Zeitverlauf betrachtet und die drei ersten und letzten Blöcke mit einem t-Test verglichen: Während die Gruppen mit Placebo keine signifikanten Unterschiede aufwiesen ( $p < 0.01$ ), zeigten die Gruppen mit Lorazepam-Medikation signifikante Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten zu Beginn und Ende des Versuchs. Der longitudinale Verlauf der Reaktionszeiten erscheint jedoch einheitlich rhythmisch und eine massive Erhöhung der Werte mit zunehmender Dauer des Versuches ist nicht zu erkennen (siehe Abbildung 3-3).

Der statistische Vergleich von fehlenden Antworten und Reaktionszeiten  $>2000$  ms ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede innerhalb oder zwischen den Gruppen.

### **3.2 Intensitätsgewichtete Volumen**

Die Ergebnisse der fMRT-Untersuchung werden als Vergleiche zwischen jeweils zwei Bedingungen angegeben. Grundlage bilden intensitätsgewichtete Volumen, die positiv und negativ mit dem Stimulus korrelieren können (siehe Methodik). Positiv korrelierte intensitätsgewichtete

tete Volumenwerte werden als Aktivierung, negativ korrelierte Werte als Deaktivierung bezeichnet (siehe Diskussion). Als Stimulus gelten die vier Bedingungen Grau, Neutral, Positiv und Negativ; die jeweils die Blöcke mit Bildern der entsprechenden emotionalen Valenz repräsentieren<sup>21</sup>. Die Gesamtheit der Werte ist im Anhang tabellarisch aufgeführt. Die mehrfaktorielle Varianzanalyse (MANOVA) der intensitätsgewichteten Volumen zwischen allen Stimulusbedingungen unter Einbezug von Gruppe und Medikation ergab signifikant unterschiedliche Aktivierungsmuster im orbitofrontalen (OFC) ( $F=4.1$ ,  $p=0.021$ ) und lateralpräfrontalen (LPFC) ( $F=2.3$ ,  $p=0.051$ ) Kortex sowie Prämotorkortex (PMC) ( $F=3.9$ ,  $p=0.013$ ). In den Vergleichen Neutral vs. Grau konnten Unterschiede vornehmlich im Gyrus cinguli anterior (CING) verzeichnet werden, nicht jedoch in anderen Regionen.

## **3.2.1 Experiment I: Gesunde Probanden**

### **3.2.1.1 Placebo**

#### ***3.2.1.1.1 Negativ vs. Neutral***

Bei negativen Bildern zeigt sich im Vergleich zu neutralen Bildern insbesondere Aktivierung im medialen Bereich des OFC und LPFC (siehe Abbildung 3-1A). Gleichzeitig findet sich jedoch auch eine Deaktivierung in diesen Bereichen sowie im vorderen Gyrus cinguli, CING (siehe Abbildung 3-2A).

#### ***3.2.1.1.2 Positiv vs. Neutral***

Dagegen finden sich bei positiven Bildern Aktivierungszeichen insbesondere im linken LPFC und beidseitig im PMC (siehe Abbildung 3-1A). Deaktiviert wird vor allem der mediale OFC und der LPFC (siehe Abbildung 3-2A).

Im Vergleich Grau vs. Neutral finden sich in keiner Region ausgeprägte Unterschiede. Insgesamt sind in der Gruppe mit gesunden Probanden mit Placebo-Medikation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern und auch keine Lateralisierung zwischen den Hemisphären zu verzeichnen.

---

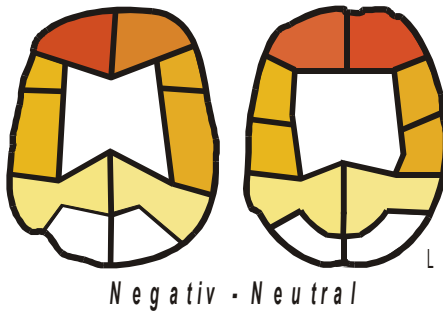
<sup>21</sup> Die subjektive Beurteilung der präsentierten Bilder des IAPS wurden hinsichtlich Dominanz, Valenz und Erregung mit dem „Self assessment manikin“ (SAM) bei einem Teil der Probanden und Patienten evaluiert (siehe Methodik) und ergaben keine Unterschiede zu den vorgegebenen Normwerten.

**Abbildung 3-1** Darstellung der mit dem Stimulus *positiv* korrelierenden funktionellen MRT-Signale (*Aktivierung*) entsprechend der Legende in rot für jede Region of Interest (RoI) farblich kodiert. Für jede Untersuchungsgruppe sind für die wichtigsten Kontraste Negativ – Neutral und Positiv – Neutral die ersten beiden schematisierten axialen Schichten aufgeführt. Die jeweiligen Hirnareale wurden nach Brodmann (BA) entsprechend bezeichnet: Gyrus cinguli BA 24, 32; orbitofrontaler Kortex BA 10, 11; lateraler/medialer präfrontaler Kortex BA 45, 46 und 47; Prämotorkortex BA 6 und Motorkortex BA 4. Die Seitenverhältnisse sind mit L für links gekennzeichnet.

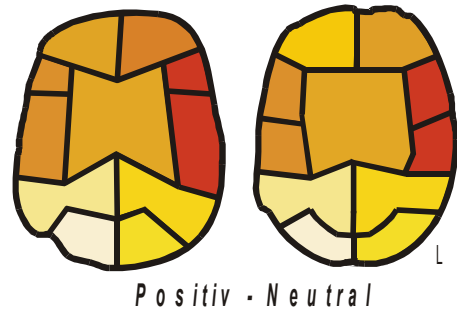
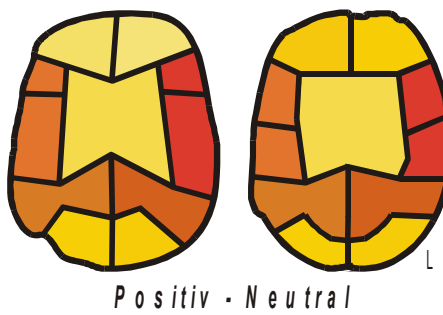
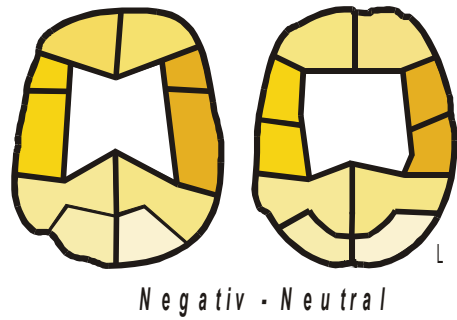
- A) Die orbitofrontal betonte Aktivierung bei negativen Emotionen ist gut zu erkennen. Im Gyrus cinguli finden sich keine Aktivierungszeichen. Bei den positiven Emotionen ist insbesondere die lateropräfrontale Aktivierung links klar ersichtlich. "
- B) Es ist die geringe Aktivierung des OFC bei negativen Emotionen und Lorazepam gut sichtbar. Bei positiven Emotionen stellt sich mit Lorazepam eine erhöhte Aktivierung des OFC und Gyrus cinguli dar.
- C) Bei Katatonen ist im Vergleich zu Gesunden bei negativen Emotionen der OFC insbesondere rechts weniger deutlich aktiv. Bei positiven Emotionen findet sich leicht erhöhte Aktivierung der orbitofrontalen Hirnareale. Die Aktivierung des präfrontalen Kortex bei negativen Emotionen im Vergleich zu Gesunden ist deutlich zu erkennen.
- D) Das Aktivierungsbild „normalisiert“ sich mit Lorazepam bei negativen Emotionen mit deutlich stärkerer Aktivierung in orbitofrontalen und präfrontalen Arealen im Vergleich zu Gesunden mit Lorazepam. Bei positiven Emotionen zeigt sich mit Lorazepam eine leicht verminderte Aktivierung in den frontalen Hirnregionen.

Gesunde Probanden

A) Placebo

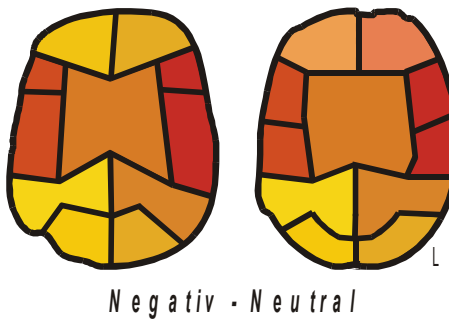


B) Lorazepam

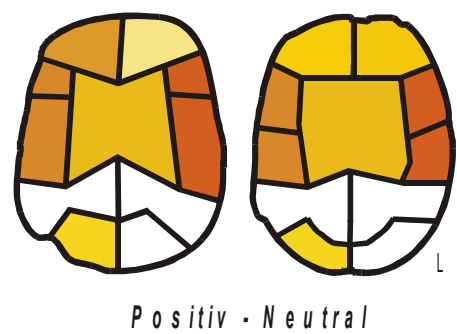
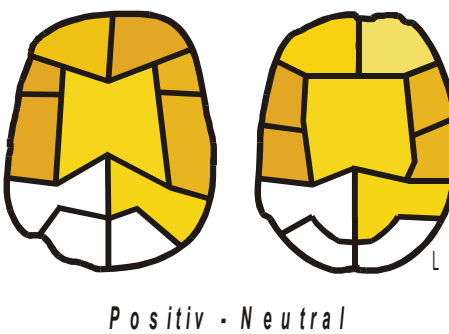
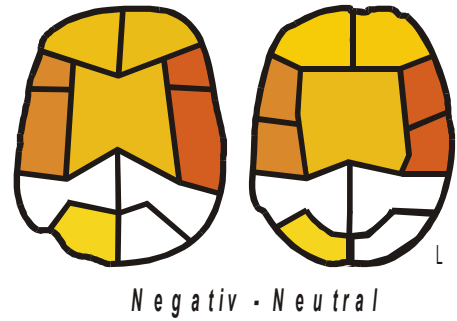


Katatone Patienten

C) Placebo



D) Lorazepam



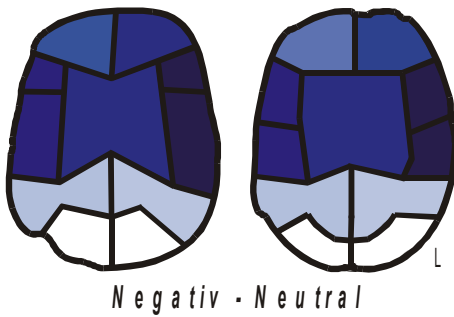
**Abbildung 3-2** Darstellung der mit dem Stimulus *negativ* korrelierenden funktionellen MRT-Signale (*Deaktivierung*) entsprechend der Legende in blau für jede Region of Interest (RoI) farblich kodiert. Die Aufteilung und Bezeichnungen entsprechen denen in Abbildung 3-1.

- A)** Die ausgeprägte Deaktivierung in den frontalen Hirnarealen beidseits ist bei negativen Bedingungen gut erkennbar und stellt sich bei positiven Bedingungen insbesondere in orbitofrontalen Arealen deutlich geringer dar.
- B)** Insbesondere die orbitofrontalen Regionen sind bei negativen Emotionen nur wenig deaktiviert, was auch auf eine höhere Aktivität dieser Nervenzellverbände unter Lorazepam hinweisen könnte und im Kontrast zum Ausmass der Deaktivierung bei positiven Emotionen steht. Hier zeigt sich nämlich deutliche Deaktivierung aller frontalen und prämotorischen Regionen bei Lorazepam.
- C)** Bei katatonen Patienten ist der OFC bei negativen Emotionen wenig deaktiviert, präfrontale Areale zeigen keine besonderen Auffälligkeiten im Vergleich zu Gesunden. Bemerkenswert ist noch die deutlich geringere Deaktivierung im PMC im Vergleich zu Gesunden. Bei positiven Emotionen sind im Vergleich zu den Gesunden die orbitofrontalen Hirnareale deutlich weniger deaktiviert, also relativ aktiviert.
- D)** Insbesondere frontale, aber auch die medialen und präfrontalen Regionen sind bei negativen Emotionen unter Lorazepam deutlich stärker deaktiviert als bei Katatonen mit Placebo und auch im Vergleich zu Gesunden mit Lorazepam. Das Deaktivierungsmuster ähnelt eher dem von Gesunden ohne Medikation. Bei positiven Emotionen erscheinen sowohl frontale wie auch präfrontale Regionen stärker deaktiviert.

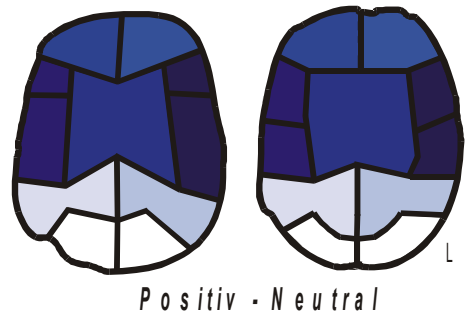
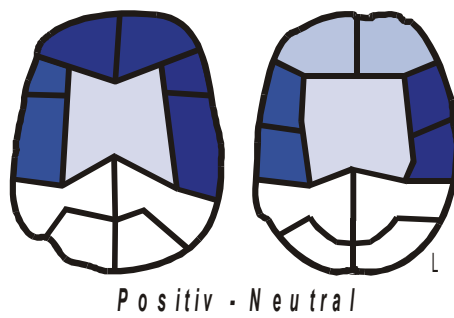
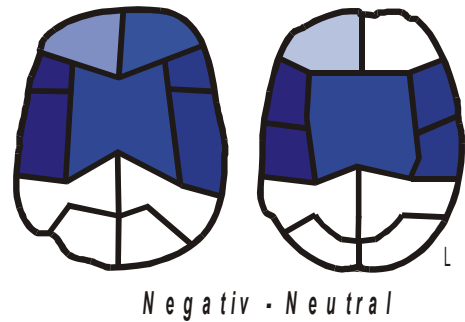


Gesunde Probanden

A) Placebo

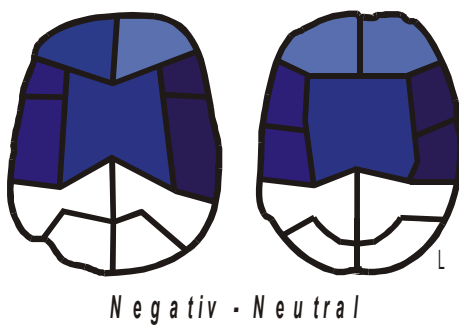


B) Lorazepam

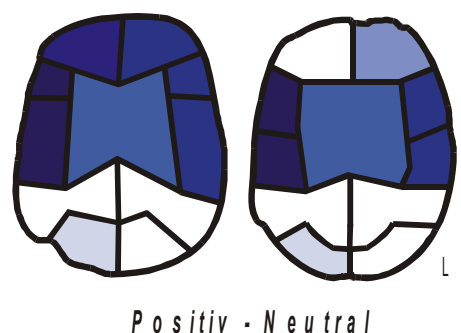
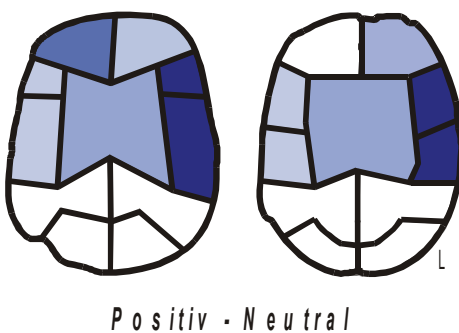
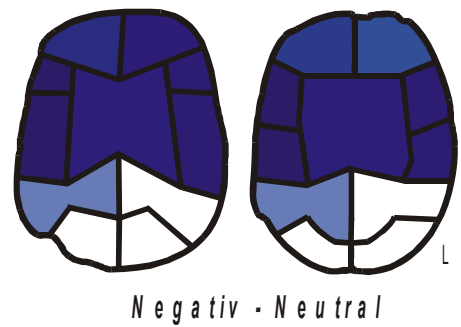


Katatone Patienten

C) Placebo



D) Lorazepam



### **3.2.1.2 Lorazepam**

#### ***3.2.1.2.1 Negativ vs. Neutral und Negativ vs. Grau***

Auch mit Lorazepam zeigte sich eine Aktivierung im LPFC bei Blöcken mit negativen Bildern, nicht jedoch starke Aktivierung des OFC (siehe Abbildung 3-2B). In den Kontrasten mit grauen Bildern wurden die Regionen des LPFC (beidseits,  $p=0.053$ , Negativ vs. Grau) und PMC (rechts,  $p=0.007$ ; links,  $p=0.011$ ; Grau vs. Negativ) signifikant weniger deaktiviert (also *relativ* aktiviert) als mit Placebo-Medikation.

#### ***3.2.1.2.2 Positiv vs. Neutral und Positiv vs. Grau***

Im Vergleich mit positiven Bildern zeigten insbesondere der linke OFC und das vordere Balkenknie CING (siehe Abbildung 3-2B) bei Medikation mit Lorazepam Aktivierungszeichen. Deutlich geringere Aktivierung fand sich im PMC. Beim Vergleich mit grauen Bildern fallen signifikante Unterschiede mit geringerer Deaktivierung (also *relativer* Aktivierung) im LPFC (rechts,  $p=0.011$ , Positiv vs. Grau) und PMC (rechts,  $p=0.026$ , Positiv vs. Grau) auf.

#### ***3.2.1.2.3 Negativ vs. Positiv***

Im Vergleich zwischen den beiden Emotionen wurden signifikante Unterschiede im linken orbitofrontalen und prämotorischen Kortex festgestellt. Die Aktivierung verminderte sich bei Lorazepam im linken OFC (links,  $p=0.053$ ). Zudem fand sich signifikant verminderte Deaktivierung (also *relative* Aktivierung) im PMC beidseits (links,  $p=0.007$ ; rechts  $p=0.038$ ).

### **3.2.2 Experiment II: Katatone Patienten**

#### **3.2.2.1 Placebo**

##### ***3.2.2.1.1 Negativ vs. Neutral und Negativ vs. Grau***

Bei katatonen Patienten zeigte sich im Vergleich zu Gesunden bei negativen Bildern Aktivierung im MPFC beidseits (links,  $p=0.022$ ; rechts  $p=0.014$ ; siehe Abbildung 3-2C) und ebenfalls Aktivierung im MPFC im Vergleich zur psychiatrischen Kontrollgruppe (rechts,  $p=0.045$ , Negativ vs. Grau). Verminderte Aktivierung und stärkere Deaktivierung zeigten sich im rechten OFC im Vergleich zur gesunden ( $p=0.032/0.028$ ) als auch zur psychiatrischen ( $p=0.012/0.023$ ) Kontrollgruppe. Im linken OFC fanden sich bei keinem dieser Vergleiche signifikante Unterschiede. Geringere Deaktivierung fand sich im LPFC beidseits im Vergleich zur Patientenkontrollgruppe (links,  $p=0.017$ ; rechts,  $p=0.009$ , Negativ vs. Grau), als auch im

linken PMC im Vergleich zu Gesunden ( $p=0.010$ , Negativ vs. Grau;  $p=0.014$ , Negativ vs. Positiv) und zur psychiatrischen Kontrollgruppe ( $p=0.030$ , Negativ vs. Neutral).

### ***3.2.2.1.2 Positiv vs. Neutral und Positiv vs. Grau***

Stärkere Aktivierung des OFC beidseits im Vergleich zu Gesunden (links,  $p=0.010$ ; rechts,  $p=0.048$ , Positiv vs. Grau). Stärkere Aktivierung des rechten LPFC im Vergleich zu Gesunden ( $p=0.042$ , Positiv vs. Grau) und zur psychiatrischen Kontrollgruppe ( $p=0.045$ , Positiv vs. Grau). Bei positiven Bildern finden sich keine Unterschiede im MPFC beidseits zwischen den untersuchten Gruppen. Weitere Details sind in der Abbildung 3-2C dargestellt.

## **3.2.2.2 Lorazepam**

### ***3.2.2.2.1 Negativ vs. Neutral und Negativ vs. Grau***

Es zeigte sich stärkere Deaktivierung im Vergleich zu Placebo im linken OFC ( $p=0.046$ , Negativ vs. Neutral), linken LPFC ( $p=0.043$ , Negativ vs. Grau) und MPFC beidseits (rechts,  $p=0.043$ ; links,  $p=0.043$ , Negativ vs. Grau).

Im Vergleich zu Gesunden mit Lorazepam sind das CING ( $p=0.003$ , Negativ vs. Neutral), linker MPFC ( $p=0.018$ , Negativ vs. Grau;  $p=0.030$ , Negativ vs. Positiv) und linker LPFC ( $p=0.048$ , Negativ vs. Grau;  $p=0.048$ , Negativ vs. Positiv) aktiviert. Stärkere Deaktivierung im Vergleich zu Gesunden mit Lorazepam zeigt sich auch im rechten OFC ( $p=0.042$ , Negativ vs. Neutral), im MPFC beidseits (rechts,  $p=0.046$ ; links,  $p=0.010$ , Negativ vs. Grau) und rechten PMC ( $p=0.030$ , Negativ vs. Neutral).

### ***3.2.2.2.2 Positiv vs. Neutral und Positiv vs. Grau***

Der linke OFC ( $p=0.043$ , Positiv vs. Grau) ist im Vergleich zu Placebo signifikant geringer aktiviert. Im gleichen Vergleich zeigt sich eine geringere Deaktivierung im linken PMC ( $p=0.043$ , Positiv vs. Grau) sowie stärkere Deaktivierung im linken MPFC ( $p=0.043$ , Positiv vs. Neutral). Im Verhältnis zu gesunden Probanden ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

## **3.2.3 Experiment III: Patientenkонтролgruppe**

### **3.2.3.1 Placebo**

#### ***3.2.3.1.1 Negativ vs. Neutral***

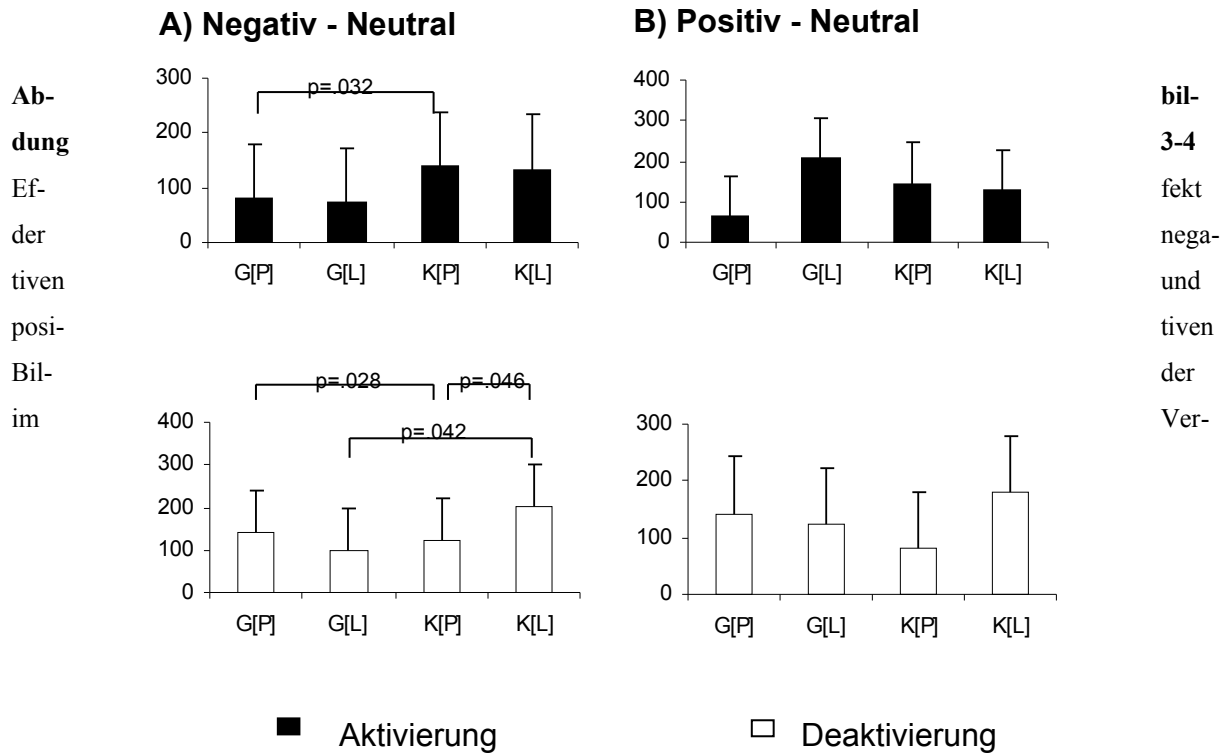
Im Vergleich zu Gesunden stellten sich keinen signifikanten Veränderungen dar.

### 3.2.3.1.2 *Positiv vs. Neutral*

Im rechten OFC wurde eine signifikant ( $p=0.030$ ) stärkere Aktivierung im Vergleich zu Gesunden dargestellt. Zudem fand sich im linken Motorkortex (MC) eine geringere Deaktivierung ( $p=0.018$ ) im Vergleich zu Gesunden.

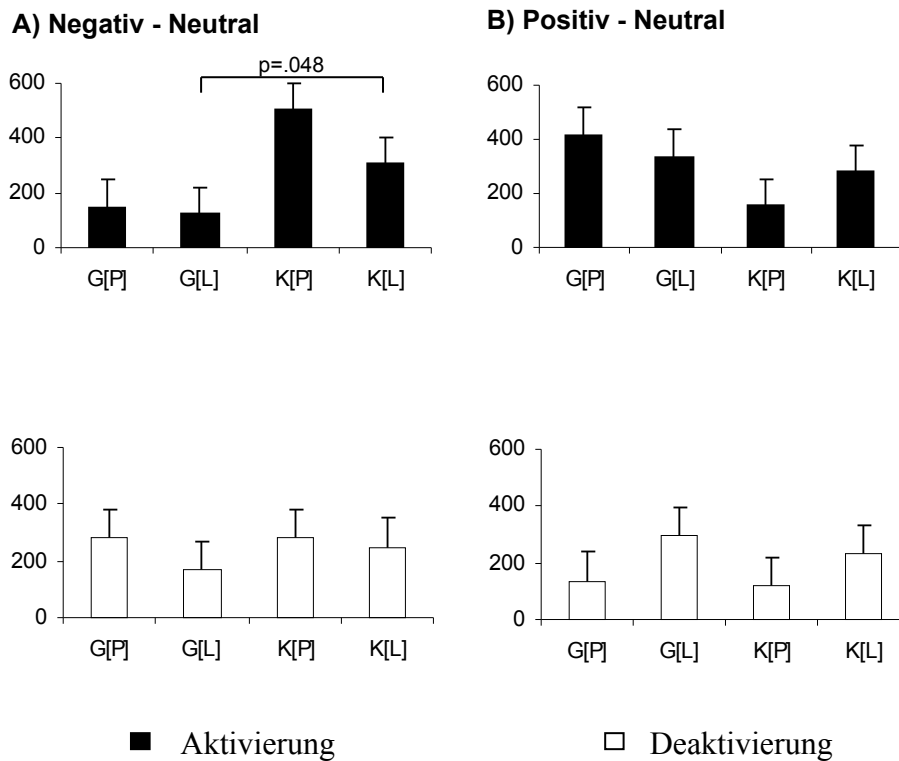
	OFC	LPFC	MPFC
<b>negative Emotionen</b>			
Gesunde mit Placebo	XX	XX	--
Gesunde mit Lorazepam	--		
Katatone mit Placebo	--		XX
Katatone mit Lorazepam	XX	XX	-- XX --
<b>positive Emotionen</b>			
Gesunde mit Placebo	--	XX	--
Gesunde mit Lorazepam	X		
Katatone mit Placebo	XX		--
Katatone mit Lorazepam	--		

**Tabelle 3-3** Positive und negative intensitätsgewichtete Volumen in den verschiedenen Regionen und Versuchsgruppen im Verhältnis zueinander (X = Aktivierung, O = geringe Aktivierung, - = Deaktivierung). Das Zeichen vom Betrachter links gesehen entspricht jeweils der rechten Hemisphäre, die Spaltenbeschriftungen entsprechen den Abkürzungen im Text.



gleich zu neutralen Aufnahmen auf die Signalintensität in Form intensitätsgewichteter Volumen (IWW  $\pm$  Standardabweichung) in der ROI orbitofrontaler Kortex (OFC) für die verschiedenen Untersuchungsgruppen. G[P] = Gesunde mit Placebo; G[L] = Gesunde mit Lorazepam; K[P] = Katatone Patienten mit Placebo; K[L] = Katatone Patienten mit Lorazepam. Schwarze Balken stehen für positiv, weiße Balken für negativ mit dem Stimulus korrelierende Signalintensität, über die beiden Hemisphären gemittelt. Das Signifikanzniveau der begleitenden nichtparametrischen Tests ist als p – Wert in den Diagrammen angegeben. Beachte die verschiedenen ordinalen Skalierungen.

Bei den Gesunden mit Placebo zeigt sich die höhere Aktivierung bei negativen Bildern und die deutlich geringere Aktivierung sowie starke Deaktivierung (negative IWW's) bei positiven Bildern. Dagegen kehrt sich dieses Muster bei Lorazepam-Medikation um: Geringere Aktivierung bei negativen Bildern im Vergleich zu Placebo und höhere Aktivierung sowie geringere Deaktivierung bei positiven Bildern im Vergleich zu Placebo. Bei den katatonen Patienten ist der orbitofrontale Kortex bei negativen Bildern unter Lorazepam weniger stark aktiviert und viel stärker deaktiviert als bei Placebo. Beachte auch die starke Deaktivierung bei katatonen Patienten mit Lorazepam gegenüber der Placebowirkung und den Gesunden.



**Abbildung 3-5** Effekt der negativen und positiven Bilder im Vergleich zu neutralen Aufnahmen auf die Signalintensität in Form intensitätsgewichteter Volumen (IWV  $\pm$  Standardabweichung) in der ROI Lateraler Präfrontaler Kortex (LPFC) für die verschiedenen Untersuchungsgruppen. G[P] = Gesunde mit Placebo; G[L] = Gesunde mit Lorazepam; K[P] = Katatone Patienten mit Placebo; K[L] = Katatone Patienten mit Lorazepam. Schwarze Balken stehen für positiv, weisse Balken für negativ mit dem Stimulus korrelierende Signalintensität, über die beiden Hemisphären gemittelt. Das Signifikanzniveau der begleitenden nichtparametrischen Tests ist als p – Wert in den Diagrammen angegeben.

Bei gesunden Probanden mit Placebo ist die geringe Aktivierung und starke Deaktivierung bei negativen Bildern im Gegensatz zur starken Aktivierung und geringen Deaktivierung bei positiven Bildern gut zu erkennen. Ebenfalls stellt sich die „Normalisierung“ der Aktivität bei Katatonen Patienten durch Lorazepam dar: Verminderung der Aktivität bei negativen Bildern und Erhöhung bei positiven Bildern. Somit gleichen sich die Aktivierungsmuster durch Lorazepam denen der Gesunden an.

### **3.3 Die Korrelationen**

In allen Gruppen konnten Reaktionszeiten (Differenz entsprechend den Kontrasten), Fehler und demografische Daten mit den Bilddaten einzelner Regionen (ROI's) der funktionellen Analyse korreliert werden. Zusätzlich wurden bei psychiatrischen Patienten (Katatone und Kontrollgruppe) klinische Werte und Testergebnisse mit den funktionellen Daten korreliert. Alle Werte können den Tabellen im Anhang entnommen werden.

#### **3.3.1 Gesunde Probanden**

Bei Bedingungen mit negativer Valenz ergab sich zwischen Signalintensität und Reaktionszeiten eine positive Korrelation im deaktivierten rechten MC ( $r = 0,7$ ;  $p = 0.014$ ; Negativ - Neutral). Keine signifikanten Korrelationen ergaben sich in Bedingungen mit positiver Valenz.

Bei Lorazepam zeigten sich signifikante Korrelationen ( $p < 0.05$ ) der Reaktionszeiten mit Aktivierung ( $r < -0,8$ ; Grau - Negativ) und Deaktivierung ( $r < -0,8$ ; Grau - Neutral/Grau - Positiv) im linken LPFC. Weiterhin fanden sich signifikante Korrelationen mit Aktivierung im rechten OFC ( $r = -0,9$ ;  $p = 0.014$ ; Neutral - Negativ) und linken MC ( $r = -0,8$ ;  $p = 0.033$ ; Positiv - Negativ). Ebenfalls korrelierte die Signalintensität im OFC, LPFC und CING positiv mit der Fehlerhäufigkeit, d.h. erhöhte Fehlerraten gingen mit verminderter Aktivierung der entsprechenden Hirnareale einher.

#### **3.3.2 Katatone Patienten**

Bei Placebo korrelierten die Reaktionszeiten mit Aktivierung im linken PMC ( $r = -0,9$ ;  $p = 0.005$ ; Positiv - Negativ). Bei der Korrelation klinischer und demografischer Daten mit der Signalintensität im OFC bei negativen Emotionen (Neutral - Negativ, Positiv - Negativ) zeigten sich signifikante ( $p < 0.05$ ) Korrelationswerte mit der Dauer der Erkrankung ( $r = -0.5$ ), dem Alter ( $r = -0.6$ ), der Anzahl katatoner Episoden ( $r = -0.8$ ) und dem Clozapin-Equivalenzwert (CPZ) ( $r = 0.6$ ). Zudem korreliert die Signalintensität im OFC signifikant ( $p < 0.05$ ) mit der Rosebush-Catatonias-Scale (Neutral - Negativ,  $r = -0.8$ ) und der Northoff-Catatonias-Scale (Neutral - Positiv,  $r = -0.9$ ; Positiv - Negativ,  $r = -0.9$ ). Bei Lorazepam ergaben sich keine signifikanten Korrelationswerte.

#### **3.3.3 Patientenkontrollgruppe**

Eine Korrelation der Reaktionszeiten mit der Aktivierung bzw. Deaktivierung in verschiedenen Arealen ergibt folgende signifikante ( $p < 0,05$ ) Ergebnisse: In den negativen Bedingun-

gen fanden sich negative Korrelationswerte im rechten OFC und rechten LPFC ( $r < -0,9$ ). Bei positiven Bedingungen korrelierte die Deaktivierung im linken LPFC ebenfalls negativ ( $r = -1$ ) mit den Reaktionszeiten.

### **3.4 Zusammenfassung**

Bei gesunden Probanden erkennt man

- 1) einen deutlichen Unterschied zwischen Bildern mit neutraler emotionaler Valenz und Bildern mit hoher positiver oder negativer Valenz;
- 2) bei positiven Bildern sind der LPFC und PMC durch starke Aktivierung gekennzeichnet, dagegen findet sich bei negativen Bildern hohe Deaktivierung in diesen Regionen;
- 3) im OFC führen positive Bilder zu hoher Deaktivierung wohingegen negative Bilder zu Aktivierung führen.

Lorazepam zeigt ein umgekehrtes Bild:

- 4) bei positiven Bildern zeigt sich Aktivierung im OFC, negative Bilder führen zu geringeren Werten in dieser Region;
- 5) bei negativen Bildern konnte nur geringere Deaktivierung im PMC und LPFC als bei Placebo nachgewiesen werden.

Die Werte in der Patientenkontrollgruppe verhalten sich

- 1) bei Kontrasten mit negativen Bildern im OFC wie bei Gesunden und
- 2) im PMC und MC bei positiven Bildern geringere Aktivierung und Deaktivierung, jedoch bei negativen Bildern starke Aktivierung und Deaktivierung im Vergleich zu Gesunden.

Im Gegensatz zu den ersten beiden Gruppen zeigen katatone Patienten

- 3) im OFC bei positiven Bildern höhere Aktivierung und bei negativen Bildern hohe Deaktivierung;
- 4) starke Aktivierung und geringe Deaktivierung bei negativen Bildern im MPFC;
- 5) geringere Deaktivierung bei negativen Bildern im LPFC und PMC.

Und bei der Untersuchung mit Lorazepam:

- 6) kleinere Aktivierung im OFC bei positiven Bildern und höhere Deaktivierung bei negativen Bildern im Verhältnis zu Placebo;
- 7) und im Vergleich zu Gesunden höhere Aktivität in Kontrasten mit negativen Bildern im MPFC und OFC.



## **4 Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung des Studiendesigns**

In der vorliegenden Arbeit wurden katatonen Patienten und gesunden Probanden Fotografien aus dem IAPS mit unterschiedlicher emotionaler Valenz gezeigt, nachdem sie eine Injektion mit Placebo (NaCl-Lösung) oder 1 mg Lorazepam erhalten hatten. Während dessen sollten sie eine einfache motorische Aufgabe durchführen, welche im Zusammenhang mit der Bildpräsentation stand. Es wurden hämodynamische Veränderungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie gemessen und Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität in präfrontalen und motorischen Hirnarealen gezogen. Das Muster der neuronalen Aktivierung unterschied sich bei der Verarbeitung von emotional besetzten Reizen abhängig von Valenz, Medikation und eventuell zugrundeliegendem Krankheitsbild. Zunächst werden die Ergebnisse für die Gesunden mit und ohne Lorazepam zusammengefasst und in Beziehung zur Literatur gesetzt, dann die Ergebnisse für katatone Patienten kurz zusammengestellt und mit denen der Gesunden verglichen und diskutiert. Dann folgen eine Auseinandersetzung mit methodischen Beschränkungen der Studie und weiterführende Fragestellungen. Es werden im Sinne einer besseren Verständlichkeit erhöhte positiv mit dem Stimulus korrelierte intensitätsgewichtete Werte als *Aktivierung* und negativ korrelierte intensitätsgewichtete Werte als *Deaktivierung* bezeichnet. Die Präsentation von Stimuli mit positiver, neutraler oder negativer emotionaler Valenz wird abstrahiert als *emotionale Stimulation* bezeichnet.

### **4.2 Emotionsverarbeitung bei gesunden Probanden mit Placebo und Lorazepam**

Folgende Ergebnisse sind zu diskutieren:

1. Positive und negative Emotionen führten zu verschiedener Aktivierung in lateralen und medialen frontalen Regionen. Negative Bilder führten zur Aktivierung im medialen orbitofrontalen Kortex und zu Deaktivierung im lateralen präfrontalen Kortex. Demgegenüber führten positive Bilder zur Aktivierung im lateralen präfrontalen Kortex und Deaktivierung im orbitofrontalen Kortex. Es zeigte sich keine Lateralisierung der Hemisphären.
2. Im Vergleich zur Placebogruppe kehrten sich die Aktivierungsmuster bei Probanden mit Lorazepam im OFC um.

3. Unter dem Einfluss von Lorazepam kam es im LPFC und Motorkortex (MC) zur Deaktivierung, und die Signalintensitäten dieser Regionen korrelierten auch mit den erhobenen Reaktionszeiten.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung unterstützen die Annahme, dass Reize mit unterschiedlicher emotionaler Valenz im orbitofrontalen und präfrontalen Kortex auch verschieden verarbeitet werden und die GABAerge Stimulation mit Lorazepam die Informationsverarbeitung in den untersuchten Hirnarealen beeinflusst. Ausserdem ist der präfrontale Kortex bei motorischen Prozessen einbezogen und wird von äusseren emotional besetzten Reizen modifiziert.

#### **4.2.1 Placebo**

Im Einklang mit anderen bildgebenden Studien fanden wir Aktivierung von OFC, LPFC und PFC bei emotionaler Stimulation. In vielen Untersuchungen zeigten sich abhängig von der emotionalen Valenz bei konstanter Intensität der präsentierten Stimuli verschiedenartige Aktivierungsmuster für positive und negative Emotionen (Baker et al. 1997, Frey et al. 2000, Imaizumi et al. 1997, Irwin et al. 1996, Lang et al. 1998, Markowitsch et al. 2003, Murphy et al. 2003, Phan et al. 2002). Nur wenige gehen von einer von der emotionalen Qualität der Stimuli unabhängigen präfrontalen kortikalen Informationsverarbeitung aus (Beauregard et al. 1998). Wir fanden starke Aktivität im medialen OFC bei negativen Emotionen und im LPFC bei positiven Emotionen. Zusätzlich fanden wir starke Deaktivierung im medialen OFC bei positiven und im LPFC bei negativen Emotionen. Diese Ergebnisse sprechen für eine getrennte Verarbeitung von Reizen mit unterschiedlicher emotionaler Valenz im OFC und LPFC. Selbst wenn gleiche Hirnregionen beteiligt sind, können sich die verschiedenen neuronalen Abläufe in der Art und Intensität der Aktivierung und in deren zeitlichem Verlauf unterscheiden. Eine derartige kreuzmodale Beziehung zwischen OFC und LPFC bei der Verarbeitung von Emotionen wurde bereits ausführlich diskutiert (Drevets und Raichle 1998, Bechara 2000). In einer Untersuchung von U. Habel und Kollegen wurden Männern Fotos mit emotional besetzten Gesichtsausdrücken ebenfalls wie in unserer Studie in zusammenhängenden Blöcken präsentiert. Valenzabhängig zeigte sich mediofrontale Aktivierung bei negativen Emotionen und Aktivierung im LPFC bei positiven Emotionen (Habel et al. 2005). Ebenfalls gegen unabhängige, selektive neuronale Prozesse bei spezifischen Emotionen sprechen die Ergebnisse einer Studie von A. Schienle und Mitarbeitern, bei denen die Verarbeitung ekelerregender visueller Reize mit anderen emotionalen Qualitäten verglichen wurden. Die Autoren sprechen sich für die Annahme komplexer integrativer Verarbeitungssysteme aus (Schienle et al. 2006).

Dem OFC wird eine grosse Rolle bei der zum Teil bewussten kognitiven Kontrolle emotionaler Verarbeitung äusserer Reize zugeschrieben; im Tierversuch wurde insbesondere eine affektive Herabregulierung beobachtet (Dias et al. 1997, Ghashghaei und Barbas 2002, Morecraft et al. 1992). Im Hinblick auf Zytoarchitektur, neuronaler Verbindung zu anderen Hirnarealen als auch bezüglich seiner Funktion wird der OFC in einen medialen und lateralen Anteil aufgeteilt (Baker et al. 1997, Ghashghaei und Barbas 2002, Markowitsch et al. 2003, Petrides und Pandya 2002), was die Annahme einer emotionsabhängigen verschiedenartigen spatio-temporalen Verarbeitung unterstützt (siehe Abbildung 4-1). Mit seiner starken anatomischen Beziehung zum limbischen System (proisokortikale Zellarchitektur), der funktionellen Beziehung zu Hypothalamus und Amygdala und der wichtigen Rolle bei der Kontrolle und Auslösung vegetativer Reaktionen spielt der mediale OFC eine Schlüsselrolle bei der Regulierung von Emotionen aller Qualitäten und insbesondere bei der Reaktion auf

**Abbildung 4-3** Zusammenfassung der wichtigsten anatomischen und funktionellen Eigenschaften des medialen

<b>OFC</b>	
<b>medial</b>	<b>lateral</b>
Agranular oder dysgranular	Granular
Hippocampus	Ento/perirhinaler Kortex
Amygdala	Amygdala
Dorsolateraler PFC	Dorsolateraler PFC
Thalamus	Thalamus
Vorderes Cingulum	Prämotor- und Parietalkortex
	Hinteres Cingulum
Verarbeitung negativer Emotionen und externer affektiver Stimuli	Beziehungsbildung zwischen Emotion und Kognition

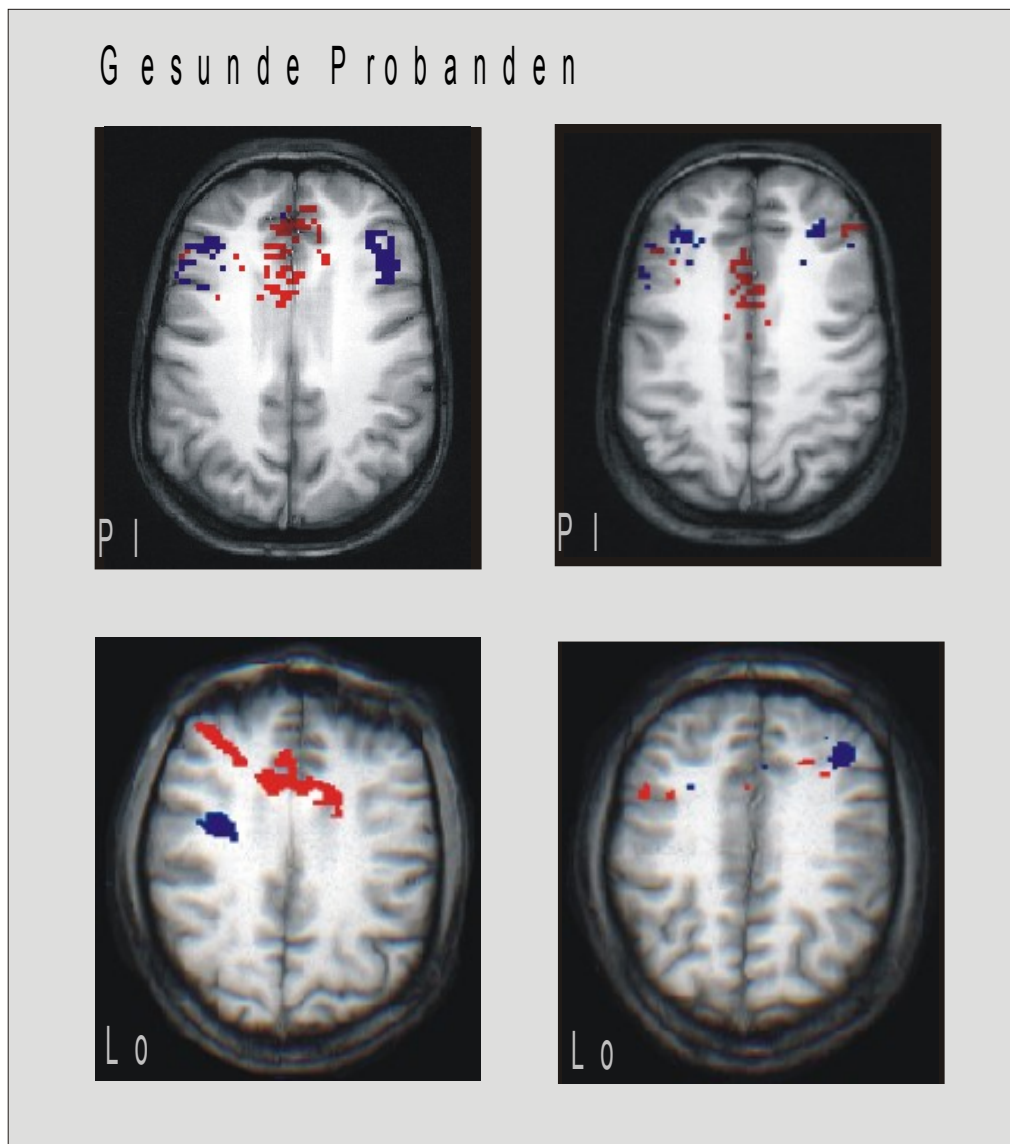
und lateralen orbitofrontalen Kortex und ihre Beziehungen zueinander (Baker et al. 1997, Ghashghaei und Barbas 2002, Markowitsch et al. 2003, Petrides und Pandya 2002).

äussere, überraschende, emotional besetzte Stimuli (Angrilli et al. 1999, Frey et al. 2000). In der vorliegenden Studie wird die Verarbeitung emotionaler Reize direkt mit einer einfachen motorischen Aufgabenstellung (Fingerbewegung bei jedem Bild) kombiniert, so dass sich der Einfluss von plötzlichen emotional besetzten Reizen auf die Vorbereitung und Ausführung von Bewegungen in den funktionellen Messwerten der untersuchten Regionen (OFC und präfrontale Areale bis hin zum (Prä)Motorkortex) widerspiegelt. Mit Blick auf die elektro-physiologisch erhobenen Ergebnisse im Zusammenhang mit dieser Studie (Northoff et al. 2000a) lässt sich annehmen, dass der Verarbeitungsmodus für negative Emotionen früh nach

Reizwahrnehmung in hoher Intensität vom medialen OFC über den vorderen Gyrus cinguli bis zum (prä)motorischen Areal verläuft. Dahingegen verläuft die Aktivierung für positive Emotionen später und schwächer vom lateralen OFC bzw. LPFC über den Gyrus cinguli und den medialen präfrontalen Kortex (MPFC) zum (prä)motorischen Areal. Nach Damasio werden Entscheidungen und somit implizite (dispositionale) Bewegungen noch vor deren Ausführung durch emotionale Reize beeinflusst. Dabei spielt der ventromediale Kortex<sup>22</sup> eine entscheidende Rolle, denn in ihm befindet sich die neuronale Basis zur Fähigkeit, bereits individuell erfahrene emotionale Inhalte mit eintretenden neuen Situationen zu verbinden (Bechara et al. 2000). So ist z.B. die Ausrichtung des Verhaltens nach emotionalen Wahrnehmungen bei Patienten mit Läsionen im ventro-medialen präfrontalen Kortex gestört (Damasio et al. 1990, Hornak et al. 1996). Diese negative oder positive „emotionale Wichtung“ könnte sich in den von uns beschriebenen frontalen Aktivierungsmustern ausdrücken (Northoff et al. 2000a). Unsere Ergebnisse zeigen keine signifikanten Aktivierungs- oder Deaktivierungsunterschiede zwischen den rechten oder linken frontalen Kortexarealen. Damit werden Befunde anderer Untersuchungen bestätigt (Baker et al. 1997, Beauregard et al. 1998, Habel et al. 2005, Mayberg et al. 1995, Reiman et al. 1997). Andere Autoren beschreiben unsymmetrische Aktivierungsmuster bei der Verarbeitung von emotional besetzten Reizen (Paradiso et al. 1997a). Valenzunabhängig fanden Imaizumi et al. linke medio-frontale und rechte inferio-frontale Aktivierung und begründen den Befund mit asymmetrischer präfrontaler Emotionsverarbeitung (Imaizumi et al. 1997). Eine weitere Studie zeigte Deaktivierung des linken OFC bei selbstinduzierter trauriger Stimmung im Vergleich zur neutralen Bedingung, im Vergleich zur Ruhebedingung ergab sich allerdings keine signifikante Asymmetrie (Gemar et al. 1996). Bei der Meta-Analyse von 106 PET- und MRT-Untersuchungen fanden F. Murphy und Kollegen eine symmetrische Aktivierung frontaler Kortexareale bei negativen Emotionen; jedoch auch Hinweise für eine Lateralisierung bei der Verarbeitung von positiven Emotionen (Murphy et al. 2003). Insgesamt erscheint die Frage nach asymmetrischer Verarbeitung von Emotionen in der linken und rechten Hemisphäre noch unklar und bedarf weiterer Untersuchungen.

---

<sup>22</sup> Dieses Hirnrindenareal umfasst in der Literatur Gyrus rectus, den mesialen Teil des Gyrus orbitalis sowie die untere Hälfte des medialen präfrontalen Kortex im Bereich des frontalen Pols. Einbezogen sind somit die Brodmann Areale 11, 12, 13, 25, 32 und 10.



**Abbildung 4-4** Cluster der Signalintensität im Kontrast Negativ - Neutral am Beispiel jeweils eines gesunden Probanden mit Placebo (Pl) und Lorazepam (Lo). Positiv mit dem Stimulus korrelierende intensitätsgewichtete Volumen (IWV) sind rot dargestellt, negativ mit dem Stimulus korrelierende IWV's blau. Die tiefstgelegene der fünf Schichten ist vom Betrachter aus links gelegen, die zweite Schicht von unten rechts.

Beachte die Änderung der Aktivität im medialen orbitofrontalen Kortex bei Placebo, die sich mit Lorazepam in Richtung präfrontalen Kortex verschiebt.

#### 4.2.2 Lorazepam

Die erhobenen Befunde in der Gruppe mit Lorazepam weisen auf einen Zusammenhang zwischen GABAergen Stoffwechsel und Emotionsverarbeitung in orbitofrontalen Kortexarealen hin. Die Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex (MPFC) wurde durch das Benzodiazepin nicht moduliert. In LPFC und PMC fanden wir Veränderungen der Signalintensität. Im OFC zeigte sich mit verstärkter Aktivierung und verminderter Deaktivierung ein sich emotionsabhängig umkehrendes Muster. Es finden sich signifikante Unterschiede in emotionalen

Kontrasten, insbesondere bei positiven Emotionen, nicht aber bei den Kontrollkontrasten Grau und Neutral. Die Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass das inverse Aktivierungsmuster im OFC in direktem Zusammenhang mit dem GABAergen Stoffwechsel und der Verarbeitung von emotional besetzten Reizen steht. In einer Reihe von fMRT-Untersuchungen zur Bahnung von Gedächtnisinhalten (repetition priming) unter GABAergerm Einfluss konnten Thiel und Mitarbeiter zeigen, dass Lorazepam im Vergleich zu z.B. Cholinergika andere spezifische Wirkung auf die Funktion wichtiger Hirnregionen hat. So milderte Lorazepam in einem Experiment zur Vervollständigung von Wortstämmen die absinkende neuronale Reaktion („priming – Effekt“) im linken medialen und unteren frontalen Kortex (Thiel et al. 2001). Ausserdem verminderte Lorazepam nicht wie Scopolamin die durch sich wiederholende Reize supprimierte Aktivierung („priming – Effekt“) im Gyrus fusiformis in einem Experiment zur Erkennung von Gesichtern (Thiel et al. 2002). Lorazepam führt also nicht nur zu genereller Verminderung der Signalintensität, denn es sind regionale Wirkungen von Lorazepam im MRT nachzuweisen. Ebenfalls im funktionellen MRT wurde eine dosisabhängige Verminderung der Aktivierung in Insula und Amygdala bei der Verarbeitung verschiedener emotionaler Gesichtsausdrücke nach Applikation von Lorazepam festgestellt, jedoch keine Verminderung der Aktivierung im medialen präfrontalen Kortex (Paulus et al. 2005). In diesen Studien wird gezeigt, dass mit funktioneller Bildgebung, auch bei Menschen und nicht nur im Tierexperiment, mit GABAerger Stimulation, z.B. durch klinisch wirksame anxiolytische Benzodiazepine, nachweisbare spezifische Effekte auf bestimmte Hirnregionen unter genau definierten kognitiv experimentellen Bedingungen zu erzielen und zu messen sind. Die vorliegenden Ergebnisse fügen sich konsistent ein, obwohl sich die Aktivierung in (prä)motorischen Kortexregionen als auch die erhobenen Reaktionszeiten unabhängig von den emotionalen Bedingungen unter Lorazepam verändert haben. Eine klare Trennung zwischen motorischer und emotionaler Verarbeitung ist in dieser Untersuchung neurophysiologisch nicht möglich. So ist z.B. der LPFC in beide neuronale Prozesse involviert. Die Ergebnisse untermauern aber die Annahme, dass Lorazepam auf unterschiedliche Weise verschiedene neuronale Vorgänge beeinflusst. Wie in Abbildung 4-1 aufgeführt ist besonders der mediale Teil des OFC neuronal stark mit der Amygdala assoziiert (Holland und Gallagher 2004). Beide Regionen spielen eine grosse Rolle bei der Verarbeitung von Emotionen (zur Amygdala siehe Phelps et al. 2001, Zald 2003) und weisen eine hohe Dichte an GABA-A Rezeptoren auf (Carmichael und Price 1994, Davis et al. 1994). Unter EEG-Kontrolle zur Unterscheidung zwischen hoher und geringer Wirkung verabreichten Veselis und Mitarbeiter einer Probandengruppe das Benzodiazepin Midazolam und stellten im PET eine dosisabhängige Verminderung des relativen regionalen

Blutflusses im OFC fest (Veselis et al. 1997). Untersuchungen an Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) mit SPECT (Bremner et al. 2000) und PET (Malizia et al. 1998) ergaben eine Verminderung der Benzodiazepinrezeptordichte in frontalen Kortexarealen, besonders im OFC. Das Zusammenspiel zwischen GABA-A Rezeptoren und Emotionsverarbeitung im OFC ist allerdings noch unklar. Verschiedene *direkte* und *indirekte* Beziehungen erscheinen möglich:

1. Veränderungen im GABAergen neuronalen Stoffwechsel können *direkt* die Aktivierung des OFC beeinflussen. Dazu muss der Transmitter die Frequenz neuronaler Aktionspotentiale modulieren. Mit der Patch-clamp Methode konnte dies im Hippocampus, einer Hirnregion mit ebenfalls hoher Dichte an GABA-Rezeptoren, bei Ratten direkt festgestellt werden (Crestani et al. 1999). In einer grösseren Probandengruppe fand man bei PET-Untersuchungen Verminderung des globalen und regionalen Blutflusses und des Glukosemetabolismus nach der Gabe von Vigabatrin, also gamma-vinyl GABA (Spanaki et al. 1999). Der daraus folgende Schluss, dass Lorazepam als das GABA-A System beeinflussende Substanz die Inhibierung der neuronalen Aktivität im OFC verstärkt, muss experimentell noch bewiesen werden. In unserer Studie kann die Erhöhung des fMRT-Signals mit prä- und postsynaptischen Prozessen zusammenhängen und somit einen verstärkten inhibitorischen als auch exzitatorischen neuronalen Effekt darstellen (Raichle 2001b). Die genaue Interpretation des durch das fMRT-Signal dargestellten BOLD-Kontrastes bezüglich neuronaler Aktionspotentiale ist zudem noch Gegenstand umfangreicher Forschung.

2. Prozesse *emotionaler Verarbeitung* im OFC müssten unter Voraussetzung der oben beschriebenen kausalen Beziehungen durch *Stimulation des GABAergen Stoffwechsels* beeinflusst werden und umgekehrt. Es wurden Veränderungen in der Rezeptordichte bei verstärkt angstvoll auf äussere Reize reagierenden Mäusestämmen (Corda et al. 1997, Crestani et al. 1999) und bei experimenteller Stimulation der Amygdala mit entsprechenden Verhaltensänderungen in Mäusen gefunden (Kalynchuk et al. 1999). Bei Menschen führt die Beeinflussung des GABAergen Stoffwechsels zu Veränderungen von Empfinden und subjektiver Wahrnehmung. In mittleren Dosen (0,03 mg x kg Körpergewicht –1 mg) ruft Lorazepam bei gesunden Probanden ein Gefühl der „Zufriedenheit“ hervor (Ferrara et al. 1999), bei Patienten mit Angsterkrankungen führt eine niedrige Dosierung (2 x 0,5 mg täglich) wahrscheinlich wegen Herabsetzung der angstbedingten Wahrnehmungsblockade zu verstärkter Reaktion auf negative emotionale Reize (Garcia et al. 2000). In der klinischen Praxis zeigen Benzodiazepine, besonders Lorazepam, einen deutlichen und schnell einsetzenden anxiolytischen Effekt bei der Behandlung von mit einer Dysfunktion des OFC zusammenhängenden Erkrankungen wie Pa-

nikstörung (Gorman et al. 2000) und katatonen Syndrom (Northoff et al. 1995, Northoff 2002a).

3. Nicht unerwähnt darf bleiben, dass Lorazepam auch über eine Veränderung der *regionalen Durchblutungsrate* das BOLD-Signal im OFC verändern kann, unabhängig von der Stärke neuronaler Aktionspotentiale in dieser Region. Die Hemmung von GABA-A-Rezeptoren durch den GABA-A-Inhibitor Picrotoxin bei Ratten führte zu einem erhöhten regionalen Blutfluss, auch nachdem die interstitielle Transmitterkonzentration bereits gesunken war (Forman et al. 1998). Auch in PET-Untersuchungen von gesunden Probanden wurde nach Gabe von Lorazepam eine Verminderung des regionalen Blutflusses in frontalen Kortexarealen nachgewiesen und in Wiederholungsmessungen bestätigt (Matthew et al. 1995, Wang et al. 1996). Die verschiedenen Beziehungen zwischen orbitofrontaler neuronaler Aktivität, GABAergen Stoffwechsel und emotionaler Verarbeitung konnten bisher nicht eindeutig geklärt werden und es bedarf weiterer detaillierter Untersuchungen, um klare Aussagen über die ablaufenden neurophysiologischen Prozesse machen zu können.

4. Neben den oben beschriebenen direkten Einflüssen auf orbitofrontale Aktivierungsmuster im fMRT müssen auch *indirekte Faktoren* in die Betrachtungen einbezogen werden. Unter Einfluss von Lorazepam kommt es zu Veränderungen der Aufmerksamkeit (Ferrara et al. 1999). In diesem Rahmen verändern sich GABAerge Stoffwechselprozesse im OFC. So könnte zum Beispiel die signifikant vermehrte Aktivierung im vorderen Gyrus cinguli im Kontrast Grau – Neutral ein neurophysiologisches Korrelat für Änderungen der Erregung und Aufmerksamkeit unter Lorazepam darstellen. Die Trennung dieser höheren kognitiven Funktionen von der emotionalen Verarbeitung liess sich in diesem Experiment nicht vollständig herstellen, auch wenn dies bei Untersuchungen des Einflusses von Lorazepam auf Motorik, Aufmerksamkeit und subjektives Erleben möglich war (Ferrara et al. 1999, Garcia et al. 1997, Garcia et al. 2000). Die Einbindung des OFC in neuronale Netzwerke kann sekundär regionale Veränderungen mit sich bringen, die durch die Beeinflussung des GABAergen Transmittersystems hervorgerufen werden. Andere Hirnregionen wie Hirnstamm oder occipitaler Kortex werden durch Lorazepam ebenfalls in ihrer Funktion und ihren assoziativen Verbindungen zum OFC moduliert. Und schliesslich ist auch ein Wechselspiel verschiedener Transmittersysteme mit dem GABAergen System anzunehmen.



### **4.3 Die katatonen Patienten im Vergleich zu Gesunden**

Bei der Durchführung des gleichen Experimentes bei katatonen Patienten fanden wir folgende wichtige Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollgruppen mit gesunden Probanden und psychiatrischen Patienten ohne katatonies Syndrom:

1. Stärkere Aktivierung des OFC beidseits gegenüber gesunden Probanden bei positiven und nur niedrige Werte bei negativen Emotionen.
2. Signifikante Veränderungen in der Aktivierung des MPFC mit stärkerer Aktivität bei negativen Emotionen im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen.
3. Lorazepam führte bei katatonen Patienten zu verminderter Aktivierung im OFC bei positiven Bildern und zu geringerer Deaktivierung bei negativen Bildern im Vergleich zu Placebo.
4. Lorazepam führte bei Katatonen nicht wie bei den Kontrollgruppen zu einer Änderung der Signalintensität in prämotorischen und motorischen Hirnarealen.
5. Es bestehen signifikante Korrelationen zwischen Aktivierung des OFC mit klinischen und demografischen Daten.

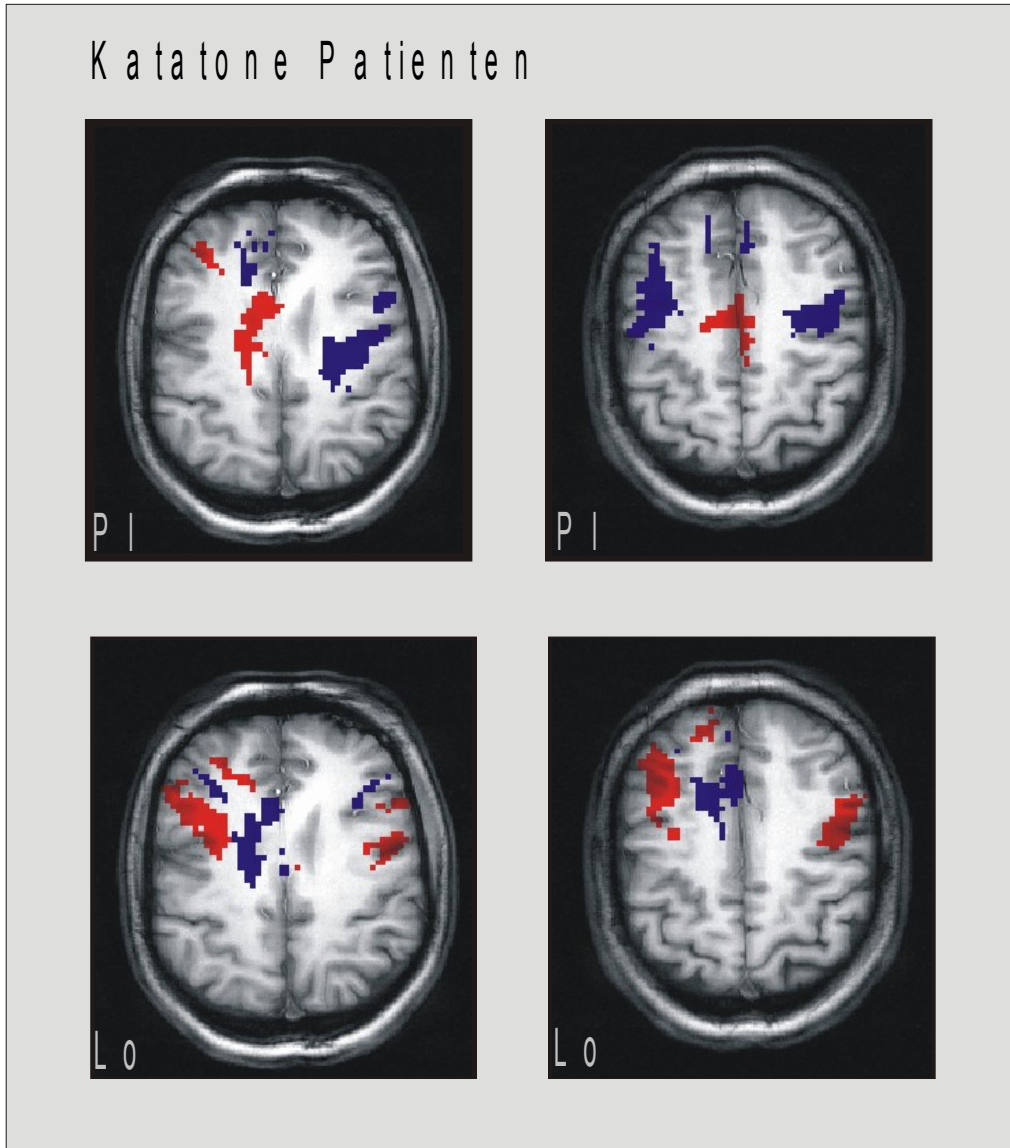
Die wichtige regulierende Rolle des OFC bei der Verarbeitung von Emotionen wurde bereits ausführlich besprochen. Unsere Ergebnisse bei Patienten mit katatonem Syndrom lassen in diesem Kontext durchaus vermuten, dass einem Anteil der klinischen Symptome eine veränderte, dysfunktionale neuronale Verarbeitung in orbitofrontalen und medialen präfrontalen Arealen zugrunde liegt. Zudem ergeben sich zu diskutierende Hinweise auf den Einfluss von Lorazepam mit seiner GABAergen Wirkung auf diese Strukturen.

#### **4.3.1 Placebo**

Die orbitofrontale Signalintensität war bei negativen Bildern eher gering und bei positiven Bildern hoch. Damit zeigte sich ein nahezu entgegengesetztes Muster im Vergleich zur Signalintensität dieser Hirnregionen bei gesunden Probanden und der Kontrollgruppe mit Patienten ohne katatonies Syndrom. Diese Beobachtung wird noch durch die deutlich ausgeprägte Deaktivierung im OFC bei negativen Bildern und die Korrelationen typischer katatoner Symptome mit den fMRT-Werten untermauert. Zudem ist festzuhalten, dass bei der Berechnung funktioneller Zusammenhänge zwischen den untersuchten Hirnarealen in dieser Studie deutliche Abweichungen für den OFC gefunden wurden (Northoff et al. 2004).

In einer umfangreichen Übersichtsarbeit führt Moskowitz wegen des syndromhaften klinischen Charakters, der guten Wirkung von Benzodiazepinen und den intensiv erlebten Ängsten im katatonen Zustand das katatone Syndrom auf die primitive, relikthafte

## Katatonie Patienten



**Abbildung 4-5** Kluster der Signalintensität im Kontrast Negativ - Neutral am Beispiel jeweils eines katatonen Patienten mit Placebo (Pl) und Lorazepam (Lo). Positiv mit dem Stimulus korrelierende intensitätsgewichtete Volumen (IWV) sind rot dargestellt, negativ mit dem Stimulus korrelierende IWV's blau. Die tiefstgelegene der fünf Schichten ist vom Betrachter aus links gelegen, die zweite Schicht von unten rechts.

Gut erkennbar ist zum einen die fehlende Aktivierung, jedoch Deaktivierung, im medialen orbitofrontalen Kortex bei Placebo. Andererseits stellt sich bei dieser Versuchsperson sehr gut die deutliche Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex bei Placebo sowie die Umkehrung dieses Aktivierungsmusters mit Aktivierung des lateralen präfrontalen Kortex bei Lorazepam dar.

Angstreaktion des Menschen in lebensbedrohlichen Situationen zurück. Die Psychopathologie ist demnach letztendlich eine extremen Angstreaktion auf innere (z.B. konflikthafte) oder äussere (z.B. toxische) Einwirkungen, vergleichbar mit bei Tieren zu beobachtenden „Totstellreflex“ oder „Angststarre“. Letztendlich wird Katatonie als „Endstadium“ der Reaktion auf Gefühle eines drohenden Verhängnisses definiert. Dabei werden eindrücklich evolutionäre, klinische und neurophysiologische Daten zur Begründung aufgeführt (Moskowitz 2004). Mit der

von Moskowitz herausgearbeiteten Distanz der katatonen Symptomatik zu vorwiegend auf motorischen Funktionen basierenden Erklärungsversuchen hin zu einem auf affektive Verarbeitungsprozesse beruhenden Modell gewinnen die vorliegenden Ergebnisse mit veränderter Aktivierung orbitofrontaler und präfrontaler Regionen bei der Präsentation von Bildern mit negativer Valenz an Bedeutung. In einer detaillierten und kommentierten Übersichtsarbeit zeigt Northoff im Vergleich zur Parkinsonschen Erkrankung die vielschichtige klinische Symptomatik des katatonen Syndroms mit veränderten neuronalen kortikokortikalen und kortikobasalen Funktionsmustern auf (Northoff 2002a). Dabei werden klinische, neuropsychologische, strukturelle, funktionelle und biochemische Daten betrachtet und zu einem Erklärungsmodell zusammengefasst. Der OFC nimmt hier eine Schlüsselstellung ein, da er durch seine oben beschriebenen Eigenschaften sowohl an „horizontalen“ funktionellen Verbindungen mit anderen präfrontalen und parietalen Strukturen als auch an „vertikalen“ funktionellen Verbindungen mit Basalganglien und tieferen Strukturen beteiligt ist. Eine wichtige modulierende Funktion könnte das ebenfalls mit dem OFC assoziierte limbische System, insbesondere die Amygdala, einnehmen (Northoff 2002a). Zudem korreliert im Gegensatz zu anderen frontalen und motorischen Strukturen nur der OFC mit klinischen Parametern wie der Anzahl katatoner Episoden oder der allgemeinen Erkrankungsdauer. Unterstützt wird die Vermutung, dass (prä)frontale Hirnareale an der Entwicklung und Ausprägung katatoner Symptome beteiligt sind, auch durch folgende Untersuchungsergebnisse: Im Gegensatz zu anderen schizophrenen Patienten hatten Katatone in einer strukturellen Untersuchung von kranialen Computertomografien signifikante Atrophien in frontoparietalen Kortexarealen, welche mit der Erkrankungsdauer korrelierten (Northoff et al. 1999c). Der regionale zerebrale Blutfluss, gemessen im SPECT, ist bei katatonen Patienten im rechten unteren präfrontalen Kortex im Vergleich zu Gesunden und Patienten ohne katatone Symptomatik vermindert. Diese Veränderung korreliert gleichzeitig mit neuropsychologischen Defiziten dieser Patientengruppe zumindest im räumlich-visuellen Bereich (Northoff et al. 2000c). In der Untersuchung von mit dem ventralen präfrontalen Kortex assoziierten höheren kognitiven (exekutiven) Funktionen mit neuropsychologischen Instrumenten (u.a. „The Iowa Gambling Task“ und „Object Alternation Task“) zeigten katatone Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden als auch anderen Patienten signifikante Defizite (Bark et al. 2005).

Die verminderte Aktivität bei katatonen Patienten besonders bei der Präsentation negativ besetzter Bilder könnte auf eine Dysfunktion genau in diesem Bereich hinweisen. Katatone leiden ja unter der Unfähigkeit, äussere oder innere Reize zu verarbeiten, werden von aufkommenden intensiven und unkontrollierbaren Emotionen eher „überflutet“ und motorisch wie

emotional blockiert (Northoff et al. 1998). Die mangelnde kognitive Herabregulierung emotional negativ besetzter Wahrnehmungen im orbitofrontalen Kortex (Dias et al. 1997) wäre somit eine Ursache für die als lähmend erlebte Intensität der Gefühle im katatonen Zustand. Ein weiterer Hinweis auf intensivierete emotionale Verarbeitungsprozesse findet sich in der hohen Aktivierung medialer *präfrontaler* Strukturen bei Katatonen. Regionen also, die bei emotionaler Verarbeitung regelmässig aktiviert werden (Murphy et al. 2003). Letztendlich könnte beim katatonen Syndrom unter anderem auch der regulierende, d.h. bewertende und zuordnende, Einfluss des OFC partiell gestört sein und konsekutiv durch verminderte Hemmung der limbischen Funktionen das Wahrgenommene intensiver erlebt werden; mit allen Folgen für den psychischen Apparat und die Körperfunktionen. Natürlich bleiben die vorliegenden Ergebnisse spekulativ und die Relation orbitofrontaler Funktionen mit regulierenden emotionalen Prozessen bedürfen weiterer vielfältiger Untersuchung. Trotzdem sollen diese Ergebnisse auch als Grundlage für die Diskussion der Wirkung von Lorazepam genutzt werden.

#### **4.3.2 Lorazepam**

Die durch den Einfluss von Lorazepam im Vergleich zu Placebo gesteigerte, und im Vergleich zu Gesunden gewissermassen normalisierte, orbitofrontale Aktivität unterstützt unsere Annahme verminderter Herabregulierung intensiver negativer Wahrnehmungen im OFC bei katatonen Patienten. Unter dem GABA-ergen Einfluss scheint die gestörte Funktion der kognitiven Regulierung wiederhergestellt zu werden. Damit würde sich auch die klinische Beobachtung erklären, dass sich katatone Symptome zeitgleich mit der pharmakologischen Anflutzeit des intravenös gegebenen Lorazepams auflösen können (Bush et al. 1996, Northoff et al. 1995). Die Möglichkeit des Nachweises neurochemisch hervorgerufener dynamischer Veränderungen des Signals im funktionellen MRT bei Verarbeitung emotionaler Reize durch kurz wirksame Substanzen konnte bereits anhand von Infusionen mit Kokain anderweitig gezeigt werden (Breiter et al. 1997). Auch im Tiermodell wurde bei Mäusen mit reduzierter GABA-A Synapsendichte im frontalen Kortex eine höhere Sensitivität für negativ besetzte Reize beobachtet (Crestani et al. 1999). Das weist zum einen ebenfalls auf enge Zusammenhänge zwischen über GABA-transformierte Reizverarbeitung im OFC und dessen Möglichkeit zur pathologischen Fehlregulation hin. Zum anderen kann auch hier auf der Basis unserer Untersuchungsergebnisse und klinischen Beobachtungen auf einen Zusammenhang zwischen ‚primärer Angstreaktion‘ und katatoner Symptomatik geschlossen werden.

#### **4.4 Methodische Einschränkungen**

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse sind einige methodische Einschränkungen zu berücksichtigen. Kognitions- und Emotionsforschung mit bildgebenden Verfahren erfordert einen komplexen Studienaufbau und auch die Interpretation der neurophysiologischen Werte ist mitunter schwierig. Daraus ergeben sich die folgenden Diskussionspunkte:

Zur Reduktion der Einflüsse von Aufmerksamkeit und Vigilanz (Erregung) auf die mit emotionaler Verarbeitung in Verbindung gebrachten Ergebnisse wurden die Bilder aus dem IAPS innerhalb der Blöcke mit Hinblick auf Bildinhalte, Dominanz und Erregung einander angeglichen und zur Vermeidung von Habituationseffekten die Reihenfolge der Bildblöcke randomisiert. Zum Ausschluss von Nebeneffekten beim Wechsel zwischen den Bedingungen wurden die fMRT-Signale des jeweils ersten und letzten Bildes eines Blocks von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Zum Ausgleich etwaiger Effekte der visuellen Stimuluspräsentation wurden graue Bilder und Blöcke mit emotional neutraler Valenz genutzt. Unterschiede zwischen den Bedingungen Neutral und Positiv oder Negativ weisen auf Verarbeitung von Emotionen hin. Unterschiede in Vergleichen zwischen Bedingungen mit emotionaler Valenz und mit Grau weisen auf Einflüsse durch Aufmerksamkeit und Erregung hin. Im Rahmen dieser Studie wurden vornehmlich im vorderen Gyrus cinguli frontale Aktivierungsmuster bei diesen Vergleichen gefunden. Die neurophysiologische Aufspaltung von frontalen Funktionen bezüglich Aufmerksamkeit, Kognition und Emotion ist aktuell nicht vollständig möglich und gerade im medialen frontalen Kortex Gegenstand intensiver Forschung (Simpson et al. 2001). Das allgemeine Befinden, gemessen mit der Befindlichkeitsskala, und die nachträgliche subjektive Beurteilung der Bilder wurden kontrolliert, unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen und entsprachen den Werten in der Normstichprobe. Somit wurden die erhobenen Befunde nicht durch stärkere Erregung vor dem Experiment oder durch anormalen Verarbeitung der emotional besetzten Stimuli durch die Versuchsteilnehmer beeinflusst. Nicht unerwähnt soll die eher grobe Definition von Emotion in der vorliegenden Studie bleiben, die ausschliesslich auf der Valenz beruht. Es wird nicht zwischen Freude, Euphorie oder sexueller Erregung beziehungsweise Angst, Ekel oder Trauer unterschieden. Damit bleiben eventuelle Unterschiede in von diesen Emotionen ausgelösten Veränderungen der Aufmerksamkeit und Erregung als auch spezifische Muster subjektiven Erlebens unbeachtet.

Mit der Untersuchung von psychiatrischen Patienten entstehen vielfältige Einflussfaktoren, die soweit möglich und messbar in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen werden müssen. Für grösstmögliche Homogenität innerhalb der Untersuchungsgruppe wurden nur Katatone mit sehr spezifischen klinischen Merkmalen ausgewählt (siehe Methodik): Patienten mit

Therapieresistenz bei Behandlung mit Lorazepam und mit hyperkinetischen Symptomen wurden aus der Studie ausgeschlossen, da diesen klinischen Eigenschaften andere neurophysiologische Zusammenhänge zugrunde liegen könnten (Northoff et al. 1995, Northoff et al. 1998). Sämtliche Untersuchungen wurden zu einem postakutem Zeitpunkt durchgeführt und sollten damit als Indikatoren für die Disposition zum katatonen Syndrom bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen diskutiert werden. Zustands- und zeitabhängige Faktoren des katatonen Zustands könnten einzig während des akuten Auftretens der Symptomatik untersucht werden. Aufgrund der technischen Methoden und dem damit verbundenen Aufwand bei einem eher selten auftretenden Krankheitsbild weist die Untersuchung eine relativ geringe Fallzahl auf. Auch das Geschlecht der Patienten konnte keine wirkliche Berücksichtigung finden. Die Anzahl von zehn Personen pro Untergruppe kommt der Fallzahl in anderen hier zitierten Studien nahe oder überbietet diese sogar und ist in diesem klinischen Forschungsbereich hinreichend akzeptiert. Im Zusammenhang mit der geringen Inzidenz für katatone Syndrome während der Studienperiode (2.6%, siehe Methodik) wurden katatone Patienten sowohl mit Placebo als auch mit Lorazepam untersucht; somit sind für diese Patientengruppe Unterschiede in der pharmakologischen Wirkung des Lorazepam als intraindividuell zu interpretieren. Als eine Einschränkung bei der Interpretation der Wirkung von Lorazepam auf die Aktivierung und Deaktivierung in frontalen Hirnregionen muss die fehlende Kontrollgruppe mit psychiatrisch Erkrankten ohne katatone Symptomatik festgehalten werden. Somit lässt sich nicht ausschliessen, dass beschriebene Alterationen auch bei anderen psychopathologischen Vorgängen eine Rolle spielen. Das komplexe Studiendesign liess andere Vorgehensweisen jedoch in unserem Rahmen nicht zu. Gleichzeitig setzen sich die Gruppen gesunder Probanden mit und ohne Lorazepam zur Vermeidung nicht zu unterschätzender Habituationseffekte aus verschiedenen Individuen zusammen. Das Experiment wurde als Doppelblindversuch entworfen. Allerdings war den Beteiligten klar, dass während der fMRT-Untersuchung nur eine Injektion gegeben werden wird. Somit konnte zumindest ein Teil der untersuchten Personen binnen kurzer Zeit die Art des Medikamentes klar zuordnen.

Aufgrund technischer Gegebenheiten und zugunsten geringerer Gerätelautstärke wurden nur frontale und präfrontale Hirnregionen untersucht. Für die Emotionsverarbeitung ebenfalls wichtige anatomische Strukturen wie die Amygdala oder auch das Cerebellum (Calarge et al. 2003) blieben während des Experimentes unbeachtet und müssen in weiteren Studien mit den erhobenen Ergebnissen in Verbindung gebracht werden. Mit seiner Lage in der Nähe von Strukturen unterschiedlicher Densität ist der orbitofrontale Kortex für Signalstörungen (Suszeptibilitätsartefakte) prädestiniert, welche in den T2\* Bilddaten nur schwer einschätzbar

sind. Zur Auswertung wurden nur von der allgemeinen Aktivität unabhängige, mit dem Stimulus korrelierte Signale verwendet. In Anlehnung an die Vorgehensweise anderer Arbeitsgruppen (Breiter et al. 1997) wurde zusätzlich die Verteilung der Aktivierungsmuster in den funktionellen Bildern mit den strukturellen Aufnahmen verglichen, um Überschneidungen mit durch Suszeptibilitätsartefakte veränderten Bildregionen auszuschliessen.

In unserer Studie wurden eine Vielzahl von negativ mit dem Stimulus korrelierten BOLD-Werte (negative intensitätsgewichtete Volumen) in die Auswertung einbezogen und entsprechend diskutiert. Aktuell setzt man sich mit der Bedeutung dieser Daten und damit deren Aussagekraft rege auseinander. Wahrscheinlich ist die Deaktivierung auf eine Verminderung der neuronalen Aktivität zurückzuführen, die signifikant stark genug ist, um messbar den regionalen Blutfluss oder die Blutsauerstoffsättigung zu beeinflussen. Diese Signalvermindierungen wurden mit regionaler oder spezifisch von der experimentellen Bedingung abhängigen neuronalen Inhibition oder mit verstärkter Aktivierung in der Kontrollbedingung begründet (Hutchinson et al. 1999). In einem Versuchsaufbau mit variierendem kognitiven Stimulus und stabiler Ruhebedingung konnte gezeigt werden, dass Deaktivierungsmuster wie die von uns beschriebenen spezifisch für die Untersuchungsbedingung stehen und von der Ruhebedingung unabhängig sind (Hutchinson et al. 1999). Eine Anzahl von PET-Studien zeigen ebenfalls ausgeprägte Deaktivierung in frontalen Hirnregionen (Baker et al. 1997, Gemar et al. 1996, Paradiso et al. 1997a, Mayberg et al. 1999) bei Verarbeitung verschiedener Stimuli mit emotionaler Valenz. Vor diesem Hintergrund sollten die vorliegenden Ergebnisse als eigenständig und mit der Verarbeitung von emotionaler Stimuli zusammenhängend interpretiert werden können. Eine weitere Erklärung für negativ korrelierende Signale ist ein intrazerebrales hämodynamisches „steal“-Phänomen: Durch starke regionale Aktivierung bei gleichbleibender globaler Blutversorgung (gCBF) sinkt der Quotient zwischen rCBF/gCBF in nicht aktivierten Gehirnregionen. Ein solcher Effekt sollte sich allerdings vor allem in angrenzenden Arealen manifestieren, aus denen aktivierte Regionen das notwendige zusätzliche Blut beziehen. Diese lokale Nähe von aktivierten und deaktivierten Arealen war in unserer Studie nicht vorhanden. Die *Deaktivierungsmuster* treten eher in Abhängigkeit von emotionaler Valenz der Stimuli und teilweise sogar unabhängig von *Aktivierungsmustern* auf. Weiterhin könnte die Medikation mit Lorazepam zur Entstehung von negativ korrelierenden BOLD-Signalen beitragen. Unter Medikation mit Barbituraten wurde dies bereits beschrieben; allerdings entsprach die Dosierung einer narkotisierenden Wirkung (Martin et al. 2000). Die von uns applizierte Dosis zeigte zwar auch einen an Fehlerzahl und Reaktionszeiten ersichtlichen Effekt, beeinträchtigte aber Bewusstseinsklarheit und kognitive Fähigkeiten nicht oder nur begrenzt. Die Reaktions-

zeiten in einem Test zur Erkennung von Gesichtsausdrücken war bei der Reaktion auf angstvolle oder zornige Gesichter grösser als bei freudvollen. Jedoch hatte die Applikation von 1 mg Lorazepam bei den Versuchspersonen keinen Effekt auf Reaktionsgeschwindigkeit oder Antwortgenauigkeit (Paulus et al. 2005). Das Benzodiazepin Midazolam verminderte in einer PET-Untersuchung den regionalen Blutfluss dosisabhängig im präfrontalen Kortex und im Gyrus cinguli, explizit nicht aber im orbitofrontalen Kortex (Veselis et al. 1997). Weiterhin wurde eine regional verminderte Glukosemetabolisierung bei Medikation mit Lorazepam vor allem im Thalamus und okzipitalem Kortex reproduzierbar nachgewiesen (Wang et al. 1996, Wang et al. 1998), nicht aber in (orbito)frontalen Hirnregionen. Die Wirkung von Lorazepam kann auch zu einheitlichen, global das gesamte Gehirn betreffende, hämodynamischen Veränderungen führen, insbesondere da Benzodiazepinrezeptoren im gesamten neuronalen Gewebe vorhanden sind. Der Ansatz mit Anwendung einer statistischen Auswertungsmethode durch Definition spezifischer Areale (ROI) reduziert die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse (Paulus et al. 2005). Funktionelle Gehirnuntersuchungen unter Verwendung zentral wirkender Medikamente bürden weitere methodische Probleme. Zur Differenzierung der Wirkung von Lorazepam auf Aufmerksamkeit und Erregung und auf die Emotionsverarbeitung lassen sich keine endgültigen Aussagen treffen. Die Ergebnisse legen nahe, dass mit Aufmerksamkeit und Erregung assoziierte Prozesse eher im lateralen und dorsomedialen präfrontalen Kortex ablaufen während Emotionsverarbeitung eher im OFC lokalisiert ist. Der nachgewiesene Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und negativ- beziehungsweise positiv korreliertem BOLD-Signal (Gusnard et al. 2001, Raichle 2001a) könnte durchaus auch von der über das GABAerge System vermittelten inhibitorischen Wirkung von Lorazepam beeinflusst sein.



## 5Literaturverzeichnis

1. Bundesgesundheitsamt der Bundesrepublik Deutschland: *Empfehlungen zur Vermeidung gesundheitlicher Risiken, verursacht durch magnetische und hochfrequente elektromagnetische Felder bei der NMR-Tomographie und In-Vivo-NMR-Spektroskopie*. Bundesgesundheitsblatt, 1984. **27**.
2. *Icd-10: The Icd-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders : Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. 1992: World Health Organization (WHO).
3. *DSM-IV-TR (Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders)*. 4th ed. 2000: American Psychiatric Publishing.
4. Angrilli, A., et al., *Emotional impairment after right orbitofrontal lesion in a patient without cognitive deficits*. Neuroreport, 1999. **10**(8): p. 1741-1746.
5. Baker, S.C., C.D. Frith, and R.J. Dolan, *The interaction between mood and cognitive function studied with PET*. Psychological Medicine, 1997. **27**(3): p. 565-78.
6. Bandettini, P.A., et al., *Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain*. Magnetic Resonance in Medicine, 1993. **30**(2): p. 161-73.
7. Bark, R., et al., *Deficit in decision making in catatonic schizophrenia: an exploratory study*. Psychiatry Research, 2005. **134**(2): p. 131-141.
8. Beauregard, M., et al., *The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm*. Neuroreport, 1998. **9**(14): p. 3253-8.
9. Bechara, A., H. Damasio, and A.R. Damasio, *Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex*. Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991), 2000. **10**(3): p. 295-307.
10. Bleuler, E., *Lehrbuch der Psychiatrie*. 15 ed, ed. M. Bleuler. 1983, Berlin-Heidelberg-Ney York: Springer.
11. Breiter, H.C., et al., *Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression*. Neuron, 1996. **17**(5): p. 875-87.
12. Breiter, H.C., et al., *Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion*. Neuron, 1997. **19**(3): p. 591-611.
13. Bremner, J.D., et al., *Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder*. The American Journal Of Psychiatry, 2000. **157**(7): p. 1120-1126.
14. Britton, J.C., et al., *Neural correlates of social and nonsocial emotions: An fMRI study*. NeuroImage, 2006. **31**(1): p. 397-409.
15. Bush, G., et al., *Catatonia. I. Rating scale and standardized examination*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1996. **93**(2): p. 129-136.
16. Calarge, C., N.C. Andreasen, and D.S. O'Leary, *Visualizing How One Brain Understands Another: A PET Study of Theory of Mind*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(11): p. 1954-1964.
17. Carmichael, S.T. and J.L. Price, *Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey*. Journal of Comparative Neurology, 1994. **346**(3): p. 366-402.
18. Carroll, B.T., *Complications of catatonia*. Journal of Clinical Psychiatry, 1996. **57**(2).

19. Cohen, M.S. and S.Y. Bookheimer, *Localisation of brain function using magnetic resonance imaging*. TINS, 1994. **17**(7).
20. Corda, M.G., et al., *Biochemical parameters of dopaminergic and GABAergic neurotransmission in the CNS of Roman high-avoidance and Roman low-avoidance rats*. Behavior Genetics, 1997. **27**(6): p. 527-536.
21. Crespo-Facorro, B., et al., *Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors*. JAMA: The Journal Of The American Medical Association, 2001. **286**(4): p. 427-435.
22. Crestani, F., et al., *Decreased GABAA-receptor clustering results in enhanced anxiety and a bias for threat cues*. Nature Neuroscience, 1999. **2**(9): p. 833-839.
23. Davis, M., D. Rainnie, and M. Cassell, *Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety*. Trends in Neurosciences, 1994. **17**(5): p. 208-14.
24. Dias, R., T.W. Robbins, and A.C. Roberts, *Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with an analog of the Wisconsin Card Sort Test: restriction to novel situations and independence from "on-line" processing*. The Journal Of Neuroscience: The Official Journal Of The Society For Neuroscience, 1997. **17**(23): p. 9285-9297.
25. Drevets, W.C. and M.E. Raichle, *Suppression of Regional Cerebral Blood during Emotional versus Higher Cognitive Implications for Interactions between Emotion and Cognition*. Psychology Press, 1998. **12**(3): p. 353-385.
26. Ebert, D., H. Feistel, and W. Kaschka, *Left temporal hypoperfusion in catatonic syndromes: a SPECT study*. Psychiatry Research, 1992. **45**(4): p. 239-241.
27. Endicott, J., et al., *The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance*. Archives Of General Psychiatry, 1976. **33**(6): p. 766-771.
28. Ferrara, S.D., et al., *Effects of single dose of gamma-hydroxybutyric acid and lorazepam on psychomotor performance and subjective feelings in healthy volunteers*. European Journal Of Clinical Pharmacology, 1999. **54**(11): p. 821-827.
29. Fink, M. and M.A. Taylor, *The many varieties of catatonia*. European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience, 2001. **251**(1).
30. Forman, S.D., et al., *Simultaneous glutamate and perfusion fMRI responses to regional brain stimulation*. Journal Of Cerebral Blood Flow And Metabolism: Official Journal Of The International Society Of Cerebral Blood Flow And Metabolism, 1998. **18**(10): p. 1064-1070.
31. Frahm, J., et al. *Temporal and spatial resolution. Concepts, sequences, and applications*. in *Functional MRI of the brain*. 1993. Arlington, Virginia: Society of magnetic resonance in medicine, Berceley.
32. Frey, S., P. Kostopoulos, and M. Petrides, *Orbitofrontal involvement in the processing of unpleasant auditory information*. The European Journal Of Neuroscience, 2000. **12**(10): p. 3709-3712.
33. Galynker, I.I., et al., *ECT treatment and cerebral perfusion in Catatonia*. Journal Of Nuclear Medicine: Official Publication, Society Of Nuclear Medicine, 1997. **38**(2): p. 251-254.

34. Garcia, C., et al., *Effects of lorazepam on emotional reactivity, performance, and vigilance in subjects with high or low anxiety*. Journal Of Clinical Psychopharmacology, 2000. **20**(2): p. 226-233.
35. Garcia, C., et al., *Effects of lorazepam on film-induced differentiated emotions in healthy volunteers*. Fundamental & Clinical Pharmacology, 1997. **11**(5): p. 466-475.
36. Gaschler, B., F. Schindler, and H. Scheich, *KHORFu: a KHOROS-based functional image post processing system. A statistical software package for functional magnetic resonance imaging and other neuroimage data sets*. Proc. COMPSTAT, XII. Symposium on Computational Statistics, Barcelona, 1996: p. 57-58.
37. Gaschler-Markefski, B., et al., *Statistical methods in functional magnetic resonance imaging with respect to nonstationary time-series: auditory cortex activity*. Magnetic Resonance In Medicine: Official Journal Of The Society Of Magnetic Resonance In Medicine / Society Of Magnetic Resonance In Medicine, 1997. **38**(5): p. 811-820.
38. Gemar, M.C., et al., *Effects of self-generated sad mood on regional cerebral activity: a PET study in normal subjects*. Depression, 1996. **4**(2): p. 81-88.
39. George, M.S., et al., *Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women*. The American Journal Of Psychiatry, 1995. **152**(3): p. 341-351.
40. Ghashghaei, H.T. and H. Barbas, *Pathways for emotion: interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey*. Neuroscience, 2002. **115**(4): p. 1261-1279.
41. Gorman, J.M., et al., *Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised*. The American Journal Of Psychiatry, 2000. **157**(4): p. 493-505.
42. Grimm, S., et al., *Segregated neural representation of distinct emotion dimensions in the prefrontal cortex-an fMRI study*. NeuroImage, 2006. **30**(1): p. 325-340.
43. Grodd, W., et al., *Functional magnetic resonance tomography of psychological functions exemplified by experimentally induced emotions*. Der Radiologe, 1995. **35**(4): p. 283-289.
44. Gruber, O., G. Northoff, and B. Pflug, *Subjective experiences of patients with acute neuroleptic-induced akathisia*. Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie, 1998. **66**(12): p. 531-538.
45. Gusnard, D.A., M.E. Raichle, and M.E. Raichle, *Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain*. Nature Reviews. Neuroscience, 2001. **2**(10): p. 685-694.
46. Habel, U., et al., *Same or different? Neural correlates of happy and sad mood in healthy males*. Neuroimage, 2005. **26**(1): p. 206-14.
47. Haefeli, W., *Der Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine - Ein Bericht aus der ROCHE-Forschung*. 1980, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG: Basel.
48. Hamilton, M., *The assessment of anxiety states by rating*. British Journal of Medical Psychology, 1959. **32**(1): p. 50-5.
49. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1960. **23**: p. 56-62.
50. Hamm, A.O. and D. Vaitl, *Emotionsinduktion durch visuelle Reize: Validierung einer Stimulationsmethode auf drei Reaktionsebenen*. Psychologische Rundschau, 1993. **44**.

51. Holland, P.C. and M. Gallagher, *Amygdala-frontal interactions and reward expectancy*. *Current Opinion In Neurobiology*, 2004. **14**(2): p. 148-155.
52. Hutchinson, M., et al., *Task-specific deactivation patterns in functional magnetic resonance imaging*. *Magnetic Resonance Imaging*, 1999. **17**(10): p. 1427-1436.
53. Imaizumi, S., et al., *Vocal identification of speaker and emotion activates different brain regions*. *Neuroreport*, 1997. **8**(12): p. 2809-2812.
54. Jahanshahi, M., et al., *Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects*. *Brain; a Journal Of Neurology*, 1995. **118 ( Pt 4)**: p. 913-933.
55. Jenkins, I.H., et al., *Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow*. *Brain: a Journal Of Neurology*, 2000. **123 ( Pt 6)**: p. 1216-1228.
56. Kahlbaum, K., *Die Katatonie oder das Spannungirresein, eine Form psychischer Krankheit*. 1878, Hirschwald Berlin.
57. Kalynchuk, L.E., et al., *Effect of amygdala kindling on emotional behavior and benzodiazepine receptor binding in rats*. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1999. **877**: p. 737-741.
58. Kay, S.R., A. Fiszbein, and L.A. Opler, *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. *Schizophrenia Bulletin*, 1987. **13**(2): p. 261-276.
59. Kraepelin, E., *Psychiatrie*. 1909, Barth-Leipzig.
60. Krill, W., *Systematische Untersuchungen zum Erleben katatonen PatientInnen*. 1996, J.-W.-Goethe-Universität: Frankfurt/M.
61. LaBar, K.S., et al., *Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study*. *Neuron*, 1998. **20**(5): p. 937-45.
62. Lang, P.J., et al., *Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis*. *Psychophysiology*, 1998. **35**(2): p. 199-210.
63. Lang, P.J., et al., *Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions*. *Psychophysiology*, 1993. **30**(3): p. 261-273.
64. Lauer, M., et al., *Disturbed neural circuits in a subtype of chronic catatonic schizophrenia demonstrated by F-18-FDG-PET and F-18-DOPA-PET*. *Journal Of Neural Transmission. General Section*, 2001. **108**(6): p. 661-670.
65. LeDoux, J.E., *Emotion circuits in the brain*. *Annual Review Of Neuroscience*, 2000. **23**: p. 155-184.
66. Lee, G.P., et al., *Neural substrates of emotion as revealed by functional magnetic resonance imaging*. *Cognitive & Behavioral Neurology*, 2004. **17**(1): p. 9-17.
67. Levin, T. and R. Martin, *Classification of catatonia*. *The American Journal Of Psychiatry*, 2004. **161**(6): p. 1136; author reply 1136.
68. Lissner, J., *Radiologie I*. 3 ed. 1986, Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag.
69. Lohr, J.B. and A.A. Wisniewski, *Movement Disorders: A neuropsychiatric approach*. 1987, New York: The Guilford Press.

70. Malizia, A.L., et al., *Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study*. Archives Of General Psychiatry, 1998. **55**(8): p. 715-720.
71. Markowitsch, H.J., et al., *Engagement of lateral and medial prefrontal areas in the ecphory of sad and happy autobiographical memories*. Cortex; a Journal Devoted To The Study Of The Nervous System And Behavior, 2003. **39**(4-5): p. 643-665.
72. Martin, E., et al., *Effect of pentobarbital on visual processing in man*. Human Brain Mapping, 2000. **10**(3): p. 132-139.
73. Matthew, E., et al., *Benzodiazepine receptors mediate regional blood flow changes in the living human brain*. Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America, 1995. **92**(7): p. 2775-2779.
74. Mayberg, H.S., et al., *Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(5): p. 675-682.
75. Mayberg, H.S., et al., *Induced sadness: A PET model of depression*. Human Brain Mapping (Suppl.), 1995. **1**: p. 396.
76. Moskowitz, A.K., *"Scared Stiff": Catatonia as an Evolutionary-Based Fear Response*. Psychological Review, 2004. **111**(4): p. 984-1002.
77. Murphy, F.C., I. Nimmo-Smith, and A.D. Lawrence, *Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis*. Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience, 2003. **3**(3): p. 207-233.
78. Northoff, G., *What catatonia can tell us about "top-down modulation": a neuropsychiatric hypothesis*. The Behavioral And Brain Sciences, 2002a. **25**(5): p. 555-577; discussion 578-604.
79. Northoff, G., et al., *Affective judgment and beneficial decision making: ventromedial prefrontal activity correlates with performance in the Iowa Gambling Task*. Human Brain Mapping, 2006. **27**(7): p. 572-587.
80. Northoff, G., et al., *Functional MRT of akinetic catatonic patients and normal controls during motor activation*. Schizophrenia Research, 1996. **18**(2-3): p. 153.
81. Northoff, G., et al., *Catatonia as a psychomotor syndrome: a rating scale and extrapyramidal motor symptoms*. Movement Disorders: Official Journal Of The Movement Disorder Society, 1999a. **14**(3): p. 404-416.
82. Northoff, G., et al., *Orbitofrontal cortical dysfunction in akinetic catatonia: a functional magnetic resonance imaging study during negative emotional stimulation*. Schizophr Bull, 2004. **30**(2): p. 405-427.
83. Northoff, G., et al., *Major Differences in Subjective Experience of Akinetic States in Catatonic and Parkinsonian Patients*. Cognitive Neuropsychiatry, 1998. **3**(3): p. 161 - 178.
84. Northoff, G., et al., *Functional Dissociation between Medial and Lateral Prefrontal Cortical Spatiotemporal Activation in Negative and Positive Emotions: A Combined fMRI/MEG Study*. Cereb. Cortex, 2000b. **10**(1): p. 93-107.
85. Northoff, G., et al., *Right lower prefronto-parietal cortical dysfunction in akinetic catatonia: a combined study of neuropsychology and regional cerebral blood flow*. Psychological Medicine, 2000c. **30**(3): p. 583-96.

86. Northoff, G., et al., *Cortical sulcal enlargement in catatonic schizophrenia: a planimetric CT study*. Psychiatry Research, 1999c. **91**(1): p. 45-54.
87. Northoff, G., et al., *Catatonia: short-term response to lorazepam and dopaminergic metabolism*. Psychopharmacologia, 1995. **122**(2): p. 182-186.
88. Northoff, G., et al., *GABA-ergic Modulation of Prefrontal Spatio-temporal Activation Pattern during Emotional Processing: A Combined fMRI/MEG Study With Placebo and Lorazepam*. J. Cogn. Neurosci., 2002b. **14**(3): p. 348-370.
89. Oldfield, R.C., *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory*. Neuropsychologia, 1971. **9**(1): p. 97-113.
90. Paradiso, S., *Left amygdala and prefrontal activation during conscious evaluation of emotional valence of visual stimuli*. Neuroimage, 1997a. **5**(4).
91. Paradiso, S., et al., *Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects*. The American Journal Of Psychiatry, 1999. **156**(10): p. 1618-1629.
92. Paradiso, S., et al., *Emotional activation of limbic circuitry in elderly normal subjects in a PET study*. American Journal of Psychiatry, 1997b. **154**(3): p. 384-9.
93. Pardo, J.V., P.J. Pardo, and M.E. Raichle, *Neural correlates of self-induced dysphoria*. The American Journal Of Psychiatry, 1993. **150**(5): p. 713-719.
94. Paulus, M.P., et al., *Dose-dependent decrease of activation in bilateral amygdala and insula by lorazepam during emotion processing*. Archives Of General Psychiatry, 2005. **62**(3): p. 282-288.
95. Petrides, G., et al., *Synergism of lorazepam and electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia*. Biological Psychiatry, 1997. **42**(5): p. 375-81.
96. Petrides, M. and D.N. Pandya, *Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey*. The European Journal Of Neuroscience, 2002. **16**(2): p. 291-310.
97. Phan, K.L., et al., *Neural correlates of individual ratings of emotional salience: a trial-related fMRI study*. NeuroImage, 2004. **21**(2): p. 768-780.
98. Phan, K.L., et al., *Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI*. NeuroImage, 2002. **16**(2): p. 331-348.
99. Phelps, E.A., et al., *Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear*. Nature Neuroscience, 2001. **4**(4): p. 437-41.
100. Raichle, M.E., *Cognitive neuroscience. Bold insights*. Nature, 2001a. **412**(6843): p. 128-130.
101. Raichle, M.E., et al., *Inaugural Article: A default mode of brain function 10.1073/pnas.98.2.676*. PNAS, 2001b. **98**(2): p. 676-682.
102. Rietbrock, N., A.H. Staib, and D. Loew, *Klinische Pharmakologie - Ein Leitfaden für die Praxis*. 3 ed. 1996, Darmstadt: Steinkopff.
103. Rosebush, P.I., et al., *Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam*. The Journal Of Clinical Psychiatry, 1990. **51**(9): p. 357-362.
104. Satoh, K., et al., *Regional cerebral blood flow in catatonic schizophrenia*. Psychiatry Research, 1993. **50**(4): p. 203-216.

105. Scharfetter, C., *Allgemeine Psychopathologie. Eine Einführung*. 5., neubearb. Aufl. ed. 2002, Stuttgart: Thieme.
106. Schienle, A., et al., *fMRI responses to pictures of mutilation and contamination*. Neuroscience Letters, 2006. **393**(2-3): p. 174-178.
107. Simpson, J.R., Jr., et al., *Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: I. During cognitive task performance*. PNAS, 2001. **98**(2): p. 683-687.
108. Singer, T., et al., *Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain*. Science, 2004. **303**(5661): p. 1157-1162.
109. Spanaki, M.V., et al., *The effect of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) on cerebral blood flow and metabolism*. Neurology, 1999. **53**(7): p. 1518-1522.
110. Talairach, J. and P. Tournoux, *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. 1988: Thieme.
111. Taylor, M.A., *Catatonia. A review of a behavioral neurologic syndrome*. Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology, 1990. **3**(1).
112. Taylor, M.A. and M. Fink, *Catatonia in Psychiatric Classification: A Home of Its Own*. American Journal of Psychiatry, 2003. **160**(7): p. 1233-1241.
113. Thiel, C.M., et al., *Pharmacological modulation of behavioral and neuronal correlates of repetition priming*. The Journal Of Neuroscience: The Official Journal Of The Society For Neuroscience, 2001. **21**(17): p. 6846-6852.
114. Thiel, C.M., R.N.A. Henson, and R.J. Dolan, *Scopolamine but not lorazepam modulates face repetition priming: a psychopharmacological fMRI study*. Neuropsychopharmacology: Official Publication Of The American College Of Neuropsychopharmacology, 2002. **27**(2): p. 282-292.
115. Turner, R., *Functional mapping of the human brain with magnetic resonance imaging*. Neuroscience Letters, 1995.
116. Veselis, R.A., et al., *Midazolam changes cerebral blood flow in discrete brain regions: an H2(15)O positron emission tomography study*. Anesthesiology, 1997. **87**(5): p. 1106-17.
117. Wager, T.D., et al., *Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging*. NeuroImage, 2003. **19**(3): p. 513-531.
118. Wang, G.J., et al., *Reproducibility of regional brain metabolic responses to lorazepam*. Journal Of Nuclear Medicine: Official Publication, Society Of Nuclear Medicine, 1996. **37**(10): p. 1609-1613.
119. Wang, G.-J., et al., *Evaluation of gender difference in regional brain metabolic responses to lorazepam*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 1998. **82**(1): p. 37-46.
120. Weeks, R.A., et al., *Comparison of auditory, somatosensory, and visually instructed and internally generated finger movements: a PET study*. NeuroImage, 2001. **14**(1, Part 1): p. 219-230.
121. Weilke, F., et al., *Time-resolved fMRI of activation patterns in M1 and SMA during complex voluntary movement*. Journal Of Neurophysiology, 2001. **85**(5): p. 1858-1863.

122. Wiese, H., et al., *Movement preparation in self-initiated versus externally triggered movements: an event-related fMRI-study*. Neuroscience Letters, 2004. **371**(2-3): p. 220-225.
123. Wrase, J., et al., *Gender differences in the processing of standardized emotional visual stimuli in humans: a functional magnetic resonance imaging study*. Neuroscience Letters, 2003. **348**(1): p. 41-45.
124. Wright, C.I., et al., *Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli*. Neuroreport, 2001. **12**(2): p. 379-83.
125. Zald, D.H., *The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli*. Brain Research. Brain Research Reviews, 2003. **41**(1): p. 88-123.
126. Zerssen, D., *Die Befindlichkeitsskala Bf-S*. 1976, Weinheim: Beltz.



## **Danksagung**

Zunächst möchte ich allen Patienten danken, die mir auf meinem bisherigen beruflichen Weg in verschiedener Weise Einblick in ihr ganz eigenes Erleben gaben. Besonders natürlich denen, die die Anstrengungen der Untersuchungen und Messungen geduldig über sich ergehen liessen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr.med. Dr.phil. G.Northoff dafür, in mir das Interesse für funktionelle Emotionsforschung mit all ihrer Vielfältigkeit geweckt zu haben und für seine stete Förderung und Wertschätzung bis in diese Tage.

Und schliesslich danke ich meiner Familie; insbesondere meiner Mutter, die die Arbeit nicht mehr in den Händen halten kann, aber vielleicht zufrieden damit wäre.

## Bildungsweg des Promoventen

1977-1987	Polytechnische Oberschule
1987-1989	Erweiterte Oberschule
1989-1990	Militärdienst
1990	Zivildienst
1990-1992	Pflegedienst Universitätsklinikum Magdeburg
1992-2000	Studium der Humanmedizin Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
1994	Physikum
1994-1995	Reise mit Studienaufenthalten
1997-1999	2. Staatsexamen
2000	3. Staatsexamen
2000-2003	Assistenzarzt Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
2003-2005	Assistenzarzt Psychiatrische Poliklinik, Universitätsspital Zürich
2005-2006	Assistenzarzt Klinik für Neurochirurgie, Universitätsspital Zürich
2003-2006	Ausbildung in psychoanalytisch orientierter Psychotherapie, Freud-Institut Zürich
seit 2006	Oberarzt Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Zürich, den 23. März 2007

Andre Richter

## **Publikationen**

## 6Anhang

Tabellen der Werte für Intensitätsgewichtete Volumen

Gesunde Probanden mit Placebo, positive Korrelationen

Gesunde Probanden mit Placebo, negative Korrelationen

Gesunde Probanden mit Lorazepam, positive Korrelationen

Gesunde Probanden mit Lorazepam, negative Korrelationen

Katatone mit Placebo, positive Korrelationen

Katatone mit Placebo, negative Korrelationen

Katatone mit Lorazepam, positive Korrelationen

Katatone mit Lorazepam, negative Korrelationen

Psychiatrische Kontrolle, positive Korrelationen

Psychiatrische Kontrolle, negative Korrelationen

Korrelationskoeffizienten

Gesunde Probanden (n=8) mit Placebo, negativ korreliert		Grau - Neutral		Grau - Positiv		Grau - Negativ		Neutral - Positiv		Neutral - Negativ		Positiv - Negativ	
		IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL
OFC rechts	Mittelwert	-6.23E+07	7	-2.24E+08	20	-2.48E+08	23	-1.53E+08	11	-1.10E+08	10	-1.07E+08	11
	Standardabweichung	3.26E+07	5	3.00E+08	25	3.16E+08	27	1.47E+08	12	1.57E+08	15	1.36E+08	15
OFC links	Mittelwert	-4.76E+07	4	-1.58E+08	14	-3.14E+08	25	-1.32E+08	11	-1.73E+08	14	-1.46E+08	14
	Standardabweichung	4.03E+07	3	1.84E+08	19	4.38E+08	30	1.38E+08	12	2.88E+08	23	1.72E+08	13
CING	Mittelwert	-3.81E+07	13	-4.91E+07	15	-2.49E+08	60	-6.03E+07	14	-1.72E+08	49	-8.83E+07	30
	Standardabweichung	2.82E+07	10	5.83E+07	17	3.93E+08	80	7.06E+07	13	3.03E+08	83	7.97E+07	20
LPFC rechts	Mittelwert	-1.62E+08	37	-2.67E+08	62	-6.81E+08	131	-1.13E+08	32	-2.05E+08	66	-3.12E+08	61
	Standardabweichung	9.89E+07	26	1.79E+08	32	5.74E+08	104	7.19E+07	25	1.84E+08	77	3.65E+08	51
LPFC links	Mittelwert	-1.93E+08	34	-2.31E+08	38	-7.78E+08	125	-1.60E+08	36	-3.59E+08	89	-5.00E+08	77
	Standardabweichung	8.24E+07	16	1.12E+08	21	6.62E+08	106	1.64E+08	32	3.19E+08	117	7.99E+08	95
MC rechts	Mittelwert	-2.94E+07	10	-8.98E+07	12	-1.36E+08	32	-4.33E+07	6	-3.72E+07	11	-7.25E+07	19
	Standardabweichung	2.30E+07	9	1.82E+08	14	1.03E+08	29	9.56E+07	7	2.88E+07	14	7.82E+07	15
MC links	Mittelwert	-6.14E+07	16	-8.08E+07	11	-1.55E+08	25	-5.44E+07	8	-4.71E+07	12	-8.54E+07	16
	Standardabweichung	5.13E+07	21	1.54E+08	13	1.40E+08	21	1.01E+08	11	3.50E+07	9	9.61E+07	11
MPFC rechts	Mittelwert	-4.91E+07	5	-9.91E+07	9	-1.68E+08	19	-6.58E+07	10	-9.31E+07	21	-1.15E+08	14
	Standardabweichung	6.52E+07	4	1.11E+08	12	1.93E+08	18	5.47E+07	12	1.18E+08	38	9.15E+07	14
MPFC links	Mittelwert	-3.25E+07	3	-8.73E+07	10	-1.83E+08	23	-6.82E+07	9	-1.33E+08	20	-1.15E+08	13
	Standardabweichung	2.34E+07	1	1.24E+08	14	1.87E+08	30	7.16E+07	10	1.54E+08	34	1.17E+08	13
PMC rechts	Mittelwert	-4.23E+07	10	-4.83E+07	7	-2.98E+08	41	-3.29E+07	7	-6.78E+07	15	-1.96E+08	31
	Standardabweichung	3.73E+07	9	4.09E+07	6	3.08E+08	36	2.65E+07	4	2.89E+07	10	2.91E+08	36
PMC links	Mittelwert	-7.99E+07	11	-5.69E+07	7	-3.25E+08	36	-4.58E+07	7	-6.60E+07	11	-2.43E+08	31
	Standardabweichung	8.75E+07	8	2.79E+07	3	2.94E+08	26	3.68E+07	3	3.65E+07	8	3.83E+08	38
Insgesamt	Mittelwert	-7.25E+07	14	-1.26E+08	19	-3.21E+08	49	-8.45E+07	14	-1.33E+08	29	-1.80E+08	29
	Standardabweichung	7.51E+07	16	1.62E+08	23	4.00E+08	65	1.02E+08	17	1.94E+08	55	3.19E+08	41

Gesunde Probanden (n=8)		Grau - Neutral		Grau - Positiv		Grau - Negativ		Neutral - Positiv		Neutral - Negativ		Positiv - Negativ	
Placebo,	positiv korreliert	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL
OFC rechts	Mittelwert	8.39E+07	6	1.23E+08	8	2.88E+08	19	6.67E+07	4	8.69E+07	5	1.75E+08	12
	Standardabweichung	9.46E+07	5	1.26E+08	9	3.23E+08	19	7.01E+07	3	7.79E+07	3	1.94E+08	14
OFC links	Mittelwert	7.15E+07	4	1.09E+08	8	2.39E+08	13	6.27E+07	6	7.44E+07	4	1.31E+08	11
	Standardabweichung	7.68E+07	3	1.35E+08	12	3.46E+08	12	8.83E+07	10	9.49E+07	4	9.34E+07	10
CING	Mittelwert	4.00E+07	12	9.50E+07	26	1.36E+08	28	7.39E+07	23	4.57E+07	11	5.26E+07	9
	Standardabweichung	2.75E+07	6	1.13E+08	31	1.34E+08	24	6.74E+07	23	3.85E+07	10	8.87E+07	13
LPFC rechts	Mittelwert	1.34E+08	25	5.08E+08	63	3.17E+08	49	3.14E+08	46	1.41E+08	26	1.39E+08	26
	Standardabweichung	7.02E+07	16	1.11E+09	120	1.67E+08	24	6.15E+08	79	1.40E+08	22	1.06E+08	21
LPFC links	Mittelwert	1.99E+08	35	6.79E+08	74	3.36E+08	53	5.18E+08	66	1.55E+08	27	1.50E+08	23
	Standardabweichung	1.56E+08	28	1.45E+09	127	2.41E+08	28	9.58E+08	98	1.30E+08	19	1.64E+08	20
MC rechts	Mittelwert	1.45E+07	4	1.22E+08	15	3.05E+07	8	1.00E+08	17	2.54E+07	4	5.50E+07	6
	Standardabweichung	8.10E+06	3	2.67E+08	26	1.82E+07	4	1.55E+08	18	3.82E+07	5	1.28E+08	8
MC links	Mittelwert	1.72E+07	5	1.22E+08	18	4.48E+07	8	1.08E+08	16	2.94E+07	6	3.50E+07	5
	Standardabweichung	1.45E+07	5	2.52E+08	26	3.04E+07	6	1.67E+08	15	3.32E+07	7	4.86E+07	5
MPFC rechts	Mittelwert	8.57E+07	11	1.61E+08	17	1.42E+08	13	1.18E+08	10	5.16E+07	4	9.06E+07	6
	Standardabweichung	7.02E+07	12	1.82E+08	18	7.23E+07	6	1.87E+08	14	2.38E+07	1	8.47E+07	6
MPFC links	Mittelwert	9.27E+07	8	1.65E+08	14	1.90E+08	14	1.04E+08	9	5.46E+07	5	7.02E+07	8
	Standardabweichung	7.47E+07	5	2.86E+08	22	2.07E+08	11	1.99E+08	17	5.42E+07	2	4.69E+07	7
PMC rechts	Mittelwert	5.10E+07	9	3.39E+08	34	1.00E+08	14	2.56E+08	30	6.11E+07	10	2.92E+07	5
	Standardabweichung	6.71E+07	9	7.95E+08	73	1.21E+08	17	5.72E+08	58	8.43E+07	14	3.45E+07	5
PMC links	Mittelwert	1.04E+08	11	4.34E+08	40	1.47E+08	18	3.32E+08	33	5.85E+07	9	4.08E+07	6
	Standardabweichung	1.09E+08	10	1.00E+09	77	1.61E+08	19	6.25E+08	53	9.47E+07	16	4.08E+07	5
Insgesamt	Mittelwert	8.12E+07	12	2.60E+08	29	1.79E+08	21	1.87E+08	24	7.13E+07	10	8.81E+07	11
	Standardabweichung	9.11E+07	14	6.73E+08	63	2.08E+08	22	4.37E+08	47	8.70E+07	13	1.11E+08	13

Gesunde Probanden (n=8)		Grau - Neutral		Grau - Positiv		Grau - Negativ		Neutral - Positiv		Neutral - Negativ		Positiv - Negativ	
Lorazepam, negativ korreliert		IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL
OFC rechts	Mittelwert	-1.51E+08	9	-1.04E+08	6	-2.02E+08	13	-1.32E+08	8	-8.60E+07	6	-1.03E+08	7
	Standardabweichung	1.33E+08	6	9.27E+07	5	1.55E+08	13	1.77E+08	10	8.44E+07	5	9.40E+07	9
OFC links	Mittelwert	-1.47E+08	9	-1.59E+08	9	-2.09E+08	10	-1.13E+08	7	-1.12E+08	6	-1.51E+08	8
	Standardabweichung	1.03E+08	4	1.36E+08	6	1.73E+08	5	1.70E+08	9	8.74E+07	4	1.90E+08	7
CING	Mittelwert	-5.72E+07	12	-4.57E+07	9	-1.14E+08	27	-1.64E+08	24	-1.25E+08	19	-1.44E+08	24
	Standardabweichung	3.69E+07	10	3.43E+07	6	1.08E+08	43	3.22E+08	35	1.85E+08	20	1.59E+08	31
LPFC rechts	Mittelwert	-1.15E+08	17	-8.46E+07	12	-2.24E+08	38	-2.36E+08	27	-1.90E+08	29	-1.58E+08	29
	Standardabweichung	1.01E+08	12	1.16E+08	11	2.55E+08	54	4.30E+08	38	2.38E+08	23	1.09E+08	27
LPFC links	Mittelwert	-1.67E+08	22	-1.30E+08	20	-2.26E+08	29	-3.53E+08	45	-1.50E+08	21	-2.10E+08	28
	Standardabweichung	1.46E+08	13	1.35E+08	19	2.84E+08	37	5.62E+08	43	1.93E+08	19	2.28E+08	28
MC rechts	Mittelwert	-3.46E+07	7	-1.08E+07	3	-5.36E+07	11	-2.43E+07	5	-3.86E+07	9	-4.39E+07	12
	Standardabweichung	6.08E+07	12	1.47E+07	4	8.91E+07	16	3.63E+07	6	4.67E+07	10	5.18E+07	12
MC links	Mittelwert	-5.08E+07	9	-4.97E+07	12	-5.27E+07	8	-4.66E+07	11	-2.75E+07	4	-2.49E+07	5
	Standardabweichung	4.68E+07	8	9.48E+07	20	8.87E+07	13	4.23E+07	8	4.22E+07	7	4.38E+07	7
MPFC rechts	Mittelwert	-7.37E+07	7	-8.24E+07	9	-1.25E+08	18	-1.28E+08	11	-6.60E+07	8	-1.06E+08	15
	Standardabweichung	7.59E+07	6	8.58E+07	7	1.18E+08	21	1.78E+08	12	5.63E+07	7	1.37E+08	17
MPFC links	Mittelwert	-5.55E+07	5	-5.11E+07	5	-5.13E+07	5	-1.10E+08	9	-3.97E+07	2	-5.49E+07	7
	Standardabweichung	6.48E+07	5	5.81E+07	5	5.56E+07	5	2.09E+08	12	6.54E+07	3	8.87E+07	8
PMC rechts	Mittelwert	-3.43E+07	4	-9.02E+06	2	-6.37E+07	11	-4.94E+07	5	-2.12E+07	4	-2.58E+07	6
	Standardabweichung	5.75E+07	6	1.41E+07	2	1.32E+08	22	7.05E+07	6	2.39E+07	4	4.69E+07	11
PMC links	Mittelwert	-4.72E+07	4	-2.33E+07	3	-4.65E+07	5	-6.79E+07	8	-3.54E+07	4	-2.73E+07	4
	Standardabweichung	7.62E+07	7	4.09E+07	3	9.29E+07	12	7.90E+07	6	4.09E+07	5	3.21E+07	6
Insgesamt	Mittelwert	-8.49E+07	10	-6.82E+07	8	-1.24E+08	16	-1.30E+08	15	-8.09E+07	10	-9.53E+07	13
	Standardabweichung	9.55E+07	10	9.29E+07	10	1.64E+08	27	2.61E+08	23	1.24E+08	14	1.31E+08	18

Gesunde Probanden (n=8)		Grau - Neutral		Grau - Positiv		Grau - Negativ		Neutral - Positiv		Neutral - Negativ		Positiv - Negativ	
Lorazepam, positiv korreliert		IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL
OFC rechts	Mittelwert	2.01E+08	10	2.11E+08	8	1.33E+08	10	1.68E+08	9	8.10E+07	5	6.59E+07	4
	Standardabweichung	2.40E+08	9	2.19E+08	4	1.34E+08	9	1.58E+08	7	5.01E+07	2	5.37E+07	3
OFC links	Mittelwert	1.30E+08	9	1.81E+08	8	1.19E+08	8	2.45E+08	11	6.55E+07	3	4.36E+07	4
	Standardabweichung	1.26E+08	6	2.18E+08	5	1.23E+08	6	3.11E+08	8	9.51E+07	2	4.53E+07	4
CING	Mittelwert	1.71E+08	25	1.52E+08	30	8.73E+07	22	1.63E+08	27	4.18E+07	10	5.62E+07	12
	Standardabweichung	2.78E+08	23	1.16E+08	25	5.90E+07	17	1.45E+08	27	3.15E+07	4	4.10E+07	9
LPFC rechts	Mittelwert	4.21E+08	47	3.45E+08	47	2.65E+08	39	2.08E+08	30	9.05E+07	14	5.01E+07	10
	Standardabweichung	7.25E+08	48	4.53E+08	42	4.03E+08	37	2.86E+08	19	1.08E+08	4	2.35E+07	6
LPFC links	Mittelwert	4.59E+08	57	4.83E+08	59	3.43E+08	51	4.65E+08	47	1.51E+08	23	1.32E+08	20
	Standardabweichung	5.13E+08	34	4.32E+08	42	4.14E+08	37	7.10E+08	44	2.22E+08	14	1.24E+08	9
MC rechts	Mittelwert	6.97E+07	11	1.24E+08	21	1.36E+08	17	4.97E+07	10	5.44E+07	10	1.89E+07	4
	Standardabweichung	7.36E+07	10	2.70E+08	36	2.52E+08	19	7.08E+07	10	7.61E+07	9	1.95E+07	5
MC links	Mittelwert	6.60E+07	11	1.22E+08	18	1.30E+08	15	9.09E+07	14	6.41E+07	12	3.56E+07	11
	Standardabweichung	4.80E+07	8	1.84E+08	17	2.64E+08	21	1.60E+08	15	8.68E+07	8	2.67E+07	7
MPFC rechts	Mittelwert	1.83E+08	15	1.87E+08	22	1.21E+08	14	1.14E+08	15	6.07E+07	6	3.61E+07	4
	Standardabweichung	1.92E+08	10	2.09E+08	19	1.56E+08	13	1.35E+08	10	1.03E+08	7	2.71E+07	3
MPFC links	Mittelwert	1.65E+08	17	1.61E+08	21	1.44E+08	19	1.77E+08	15	7.38E+07	7	3.49E+07	5
	Standardabweichung	1.83E+08	13	1.32E+08	20	2.21E+08	16	2.63E+08	16	9.63E+07	5	2.75E+07	3
PMC rechts	Mittelwert	7.53E+07	8	1.40E+08	14	1.56E+08	13	5.90E+07	7	5.69E+07	6	1.13E+07	2
	Standardabweichung	8.19E+07	6	3.10E+08	24	3.58E+08	22	1.25E+08	9	1.29E+08	9	1.75E+07	1
PMC links	Mittelwert	8.93E+07	11	1.23E+08	13	1.68E+08	16	8.72E+07	6	6.03E+07	5	2.26E+07	5
	Standardabweichung	6.54E+07	7	2.06E+08	14	3.52E+08	27	2.09E+08	12	1.03E+08	6	2.19E+07	5
Insgesamt	Mittelwert	1.85E+08	20	2.03E+08	24	1.64E+08	20	1.66E+08	17	7.27E+07	9	4.61E+07	7
	Standardabweichung	3.13E+08	25	2.75E+08	29	2.66E+08	24	2.90E+08	21	1.07E+08	9	5.51E+07	7



Katatone (n=8)		Grau - Neutral		Grau - Positiv		Grau - Negativ		Neutral - Positiv		Neutral - Negativ		Positiv - Negativ	
Placebo,	negativ korreliert	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL
OFC rechts	Mittelwert	-1.05E+08	6	-1.28E+08	8	-2.45E+08	12	-9.47E+07	6	-1.49E+08	9	-2.69E+08	17
	Standardabweichung	8.51E+07	5	7.48E+07	6	2.47E+08	10	6.90E+07	4	1.22E+08	6	4.66E+08	28
OFC links	Mittelwert	-1.19E+08	9	-1.67E+08	12	-2.04E+08	11	-6.60E+07	4	-9.38E+07	6	-1.67E+08	10
	Standardabweichung	8.72E+07	8	8.64E+07	7	2.07E+08	11	9.39E+07	5	4.49E+07	3	2.22E+08	11
CING	Mittelwert	-3.27E+08	56	-2.91E+08	45	-1.49E+08	23	-7.71E+07	15	-1.59E+08	26	-1.72E+08	15
	Standardabweichung	6.26E+08	109	2.62E+08	45	1.89E+08	20	3.94E+07	13	2.03E+08	22	2.66E+08	18
LPFC rechts	Mittelwert	-2.08E+08	39	-2.24E+08	37	-1.75E+08	34	-6.37E+07	12	-2.81E+08	49	-3.24E+08	50
	Standardabweichung	1.88E+08	40	2.58E+08	42	9.14E+07	16	5.12E+07	7	4.03E+08	58	3.14E+08	46
LPFC links	Mittelwert	-2.51E+08	38	-2.72E+08	37	-1.34E+08	20	-1.70E+08	28	-3.35E+08	64	-1.84E+08	31
	Standardabweichung	2.53E+08	47	2.23E+08	27	1.09E+08	12	1.41E+08	24	4.33E+08	90	1.95E+08	42
MC rechts	Mittelwert	-4.42E+07	8	-6.71E+07	12	-3.54E+07	7	-2.31E+07	6	-2.05E+07	5	-4.77E+07	6
	Standardabweichung	5.67E+07	9	9.12E+07	13	2.49E+07	4	1.89E+07	5	1.71E+07	5	9.52E+07	10
MC links	Mittelwert	-8.59E+07	15	-8.48E+07	14	-5.11E+07	7	-2.56E+07	5	-3.57E+07	7	-5.00E+07	9
	Standardabweichung	1.08E+08	17	8.65E+07	13	3.99E+07	4	3.59E+07	6	3.94E+07	6	7.75E+07	15
MPFC rechts	Mittelwert	-1.97E+08	21	-2.24E+08	20	-1.11E+08	9	-4.94E+07	5	-9.54E+07	9	-8.01E+07	7
	Standardabweichung	2.02E+08	32	2.43E+08	21	1.32E+08	6	3.30E+07	2	5.64E+07	4	7.63E+07	5
MPFC links	Mittelwert	-9.25E+07	13	-1.37E+08	10	-7.39E+07	8	-7.32E+07	6	-7.78E+07	10	-9.00E+07	9
	Standardabweichung	7.52E+07	15	1.12E+08	6	9.05E+07	6	8.86E+07	6	1.29E+08	15	9.88E+07	11
PMC rechts	Mittelwert	-5.25E+07	6	-5.96E+07	8	-6.36E+07	8	-4.15E+07	7	-5.13E+07	8	-4.55E+07	7
	Standardabweichung	5.43E+07	6	7.42E+07	8	5.27E+07	7	8.77E+07	16	4.82E+07	7	5.36E+07	9
PMC links	Mittelwert	-6.69E+07	8	-9.18E+07	10	-4.31E+07	4	-5.13E+07	8	-3.97E+07	7	-2.67E+07	4
	Standardabweichung	6.30E+07	8	9.06E+07	9	6.02E+07	4	1.03E+08	13	5.57E+07	9	2.04E+07	4
Insgesamt	Mittelwert	-1.41E+08	20	-1.59E+08	19	-1.17E+08	13	-6.69E+07	9	-1.22E+08	18	-1.32E+08	15
	Standardabweichung	2.28E+08	40	1.71E+08	24	1.40E+08	13	8.13E+07	12	2.08E+08	36	2.19E+08	25

Katatone (n=8)		Grau - Neutral		Grau - Positiv		Grau - Negativ		Neutral - Positiv		Neutral - Negativ		Positiv - Negativ	
Placebo,	positiv korreliert	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL
OFC rechts	Mittelwert	2.67E+08	16	3.91E+08	24	3.25E+08	18	1.29E+08	7	1.27E+08	8	1.07E+08	7
	Standardabweichung	1.52E+08	8	1.61E+08	16	2.03E+08	11	8.69E+07	3	8.39E+07	5	1.10E+08	7
OFC links	Mittelwert	2.42E+08	14	3.69E+08	22	2.74E+08	17	1.60E+08	8	1.51E+08	8	9.38E+07	6
	Standardabweichung	2.01E+08	9	6.97E+07	5	2.86E+08	21	1.33E+08	6	1.20E+08	7	8.85E+07	4
CING	Mittelwert	1.59E+08	40	1.98E+08	28	1.54E+08	42	8.52E+07	14	2.60E+08	59	1.37E+08	28
	Standardabweichung	1.21E+08	37	1.48E+08	20	2.24E+08	68	7.23E+07	9	3.10E+08	74	1.11E+08	27
LPFC rechts	Mittelwert	5.34E+08	98	5.87E+08	91	8.91E+08	98	1.61E+08	19	3.87E+08	42	1.20E+08	18
	Standardabweichung	4.88E+08	84	3.47E+08	46	1.75E+09	166	1.73E+08	20	7.19E+08	69	1.20E+08	18
LPFC links	Mittelwert	6.85E+08	111	6.79E+08	79	1.44E+09	101	1.45E+08	13	6.16E+08	54	3.39E+08	37
	Standardabweichung	5.39E+08	104	4.82E+08	58	2.56E+09	155	1.70E+08	12	8.83E+08	65	2.84E+08	28
MC rechts	Mittelwert	9.55E+07	21	9.48E+07	20	3.88E+08	34	3.15E+07	6	1.18E+08	14	4.27E+07	8
	Standardabweichung	9.76E+07	21	1.04E+08	22	7.88E+08	57	4.49E+07	7	2.02E+08	19	6.03E+07	8
MC links	Mittelwert	1.06E+08	18	1.65E+08	21	4.93E+08	26	3.19E+07	6	1.57E+08	13	2.64E+07	5
	Standardabweichung	1.05E+08	18	1.78E+08	24	1.14E+09	51	3.52E+07	7	3.07E+08	20	3.06E+07	5
MPFC rechts	Mittelwert	1.40E+08	21	1.30E+08	15	4.25E+08	30	9.10E+07	9	2.63E+08	24	6.87E+07	9
	Standardabweichung	9.42E+07	23	8.35E+07	10	8.23E+08	53	3.13E+07	4	3.80E+08	27	7.13E+07	10
MPFC links	Mittelwert	1.75E+08	20	3.20E+08	25	7.82E+08	46	6.81E+07	8	4.24E+08	31	1.35E+08	12
	Standardabweichung	1.63E+08	18	2.09E+08	17	1.53E+09	74	4.80E+07	4	7.40E+08	37	6.32E+07	8
PMC rechts	Mittelwert	9.19E+07	16	7.68E+07	11	2.34E+08	18	4.29E+07	4	8.82E+07	8	6.31E+07	8
	Standardabweichung	9.27E+07	14	7.24E+07	12	4.84E+08	31	4.02E+07	4	1.52E+08	12	8.82E+07	12
PMC links	Mittelwert	1.59E+08	19	2.50E+08	22	6.37E+08	36	8.92E+07	8	2.36E+08	19	6.59E+07	7
	Standardabweichung	1.12E+08	16	2.31E+08	19	1.35E+09	66	1.34E+08	13	4.22E+08	25	8.14E+07	8
Insgesamt	Mittelwert	2.41E+08	36	2.97E+08	32	5.50E+08	42	9.40E+07	9	2.57E+08	25	1.09E+08	13
	Standardabweichung	2.95E+08	53	2.81E+08	36	1.19E+09	82	1.05E+08	10	4.60E+08	41	1.36E+08	17

Katatone (n=6)		Grau - Neutral		Grau - Positiv		Grau - Negativ		Neutral - Positiv		Neutral - Negativ		Positiv - Negativ	
Lorazepam, negativ korreliert		IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL
OFC rechts	Mittelwert	-1.54E+08	7	-1.47E+08	7	-3.88E+08	18	-2.02E+08	11	-1.81E+08	9	-1.51E+08	7
	Standardabweichung	7.08E+07	3	9.52E+07	3	2.41E+08	9	1.79E+08	10	1.25E+08	5	3.47E+07	2
OFC links	Mittelwert	-9.86E+07	4	-1.79E+08	9	-3.38E+08	17	-1.57E+08	8	-2.30E+08	11	-1.88E+08	8
	Standardabweichung	7.31E+07	2	1.27E+08	6	2.48E+08	11	1.59E+08	9	2.13E+08	10	1.04E+08	4
CING	Mittelwert	-1.48E+08	17	-1.27E+08	12	-4.44E+08	53	-1.04E+08	18	-2.09E+08	23	-2.87E+08	44
	Standardabweichung	8.75E+07	12	8.90E+07	4	3.42E+08	39	8.87E+07	19	1.71E+08	13	2.34E+08	43
LPFC rechts	Mittelwert	-1.27E+08	15	-1.62E+08	23	-5.75E+08	53	-3.13E+08	36	-2.63E+08	27	-3.07E+08	32
	Standardabweichung	7.09E+07	6	1.12E+08	18	3.66E+08	28	5.53E+08	51	1.51E+08	19	4.00E+08	35
LPFC links	Mittelwert	-1.74E+08	13	-1.17E+08	12	-4.41E+08	37	-1.55E+08	19	-2.38E+08	22	-3.22E+08	42
	Standardabweichung	2.28E+08	11	8.15E+07	10	5.45E+08	30	1.55E+08	13	1.09E+08	9	1.88E+08	23
MC rechts	Mittelwert	-3.02E+07	5	-2.96E+07	5	-5.18E+07	8	-6.11E+07	8	-3.81E+07	5	-7.54E+07	9
	Standardabweichung	2.67E+07	4	2.79E+07	5	3.59E+07	5	8.62E+07	10	3.77E+07	4	1.54E+08	16
MC links	Mittelwert	-4.16E+07	7	-5.20E+07	9	-1.23E+08	16	-3.65E+07	5	-4.48E+07	6	-8.07E+07	11
	Standardabweichung	4.59E+07	9	5.93E+07	10	1.85E+08	24	5.32E+07	5	3.58E+07	4	1.13E+08	14
MPFC rechts	Mittelwert	-6.88E+07	4	-9.06E+07	6	-3.94E+08	21	-2.88E+07	3	-1.47E+08	9	-1.40E+08	9
	Standardabweichung	4.99E+07	3	8.90E+07	5	2.84E+08	13	2.03E+07	2	1.18E+08	10	1.89E+08	13
MPFC links	Mittelwert	-1.13E+08	7	-9.58E+07	6	-3.77E+08	19	-6.50E+07	5	-1.16E+08	8	-1.14E+08	8
	Standardabweichung	1.13E+08	5	1.20E+08	5	3.65E+08	12	1.21E+08	9	9.47E+07	6	1.39E+08	10
PMC rechts	Mittelwert	-1.24E+07	1	-2.85E+07	3	-7.60E+07	7	-4.46E+07	5	-9.12E+07	7	-3.44E+07	2
	Standardabweichung	1.87E+07	2	3.08E+07	3	5.75E+07	5	6.67E+07	8	7.32E+07	2	6.53E+07	4
PMC links	Mittelwert	-1.50E+07	1	-9.57E+06	2	-6.72E+07	6	-2.85E+07	2	-5.22E+07	5	-3.80E+07	4
	Standardabweichung	2.93E+07	2	9.68E+06	2	1.09E+08	9	3.69E+07	3	2.84E+07	3	3.66E+07	4
Insgesamt	Mittelwert	-8.94E+07	7	-9.44E+07	9	-2.98E+08	23	-1.09E+08	11	-1.46E+08	12	-1.58E+08	16
	Standardabweichung	1.01E+08	8	9.50E+07	9	3.17E+08	24	1.98E+08	19	1.34E+08	11	1.92E+08	23

Katatone (n=6) mit Lorazepam, positiv korreliert		Grau - Neutral		Grau - Positiv		Grau - Negativ		Neutral - Positiv		Neutral - Negativ		Positiv - Negativ	
		IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL
OFC rechts	Mittelwert	4.93E+07	3	1.13E+08	6	1.81E+08	8	1.92E+08	6	1.31E+08	6	2.95E+08	6
	Standardabweichung	6.39E+07	3	8.16E+07	3	6.97E+07	4	1.55E+08	3	6.44E+07	3	5.74E+08	9
OFC links	Mittelwert	1.10E+08	4	1.03E+08	4	2.30E+08	9	6.04E+07	2	1.35E+08	5	3.25E+08	9
	Standardabweichung	1.42E+08	4	9.76E+07	4	1.56E+08	7	3.63E+07	2	9.66E+07	3	5.58E+08	12
CING	Mittelwert	1.53E+08	26	1.62E+08	29	3.31E+08	49	1.39E+08	17	1.74E+08	22	1.58E+08	22
	Standardabweichung	1.06E+08	23	1.27E+08	31	3.06E+08	50	8.34E+07	10	4.83E+07	15	1.70E+08	12
LPFC rechts	Mittelwert	3.31E+08	31	2.75E+08	33	7.64E+08	78	2.26E+08	22	3.40E+08	32	2.42E+08	33
	Standardabweichung	3.79E+08	28	2.94E+08	26	5.85E+08	46	1.83E+08	12	3.16E+08	27	1.89E+08	25
LPFC links	Mittelwert	6.04E+08	34	6.20E+08	45	1.64E+09	86	3.35E+08	28	2.69E+08	22	1.86E+08	31
	Standardabweichung	6.28E+08	18	4.26E+08	20	2.04E+09	45	2.71E+08	22	2.03E+08	4	3.46E+07	13
MC rechts	Mittelwert	6.18E+07	5	2.74E+07	5	1.50E+08	11	8.46E+07	9	1.24E+08	10	3.53E+07	7
	Standardabweichung	1.07E+08	7	3.23E+07	6	1.97E+08	6	8.69E+07	9	1.57E+08	10	4.09E+07	8
MC links	Mittelwert	7.50E+07	5	5.26E+07	5	1.24E+08	9	4.58E+07	4	9.25E+07	6	2.53E+07	4
	Standardabweichung	6.20E+07	3	2.90E+07	3	1.25E+08	4	4.96E+07	4	1.38E+08	6	2.82E+07	3
MPFC rechts	Mittelwert	1.91E+08	8	1.96E+08	10	5.08E+08	25	1.07E+08	6	2.40E+08	15	5.19E+07	4
	Standardabweichung	2.45E+08	8	2.12E+08	7	3.99E+08	17	1.08E+08	5	2.18E+08	19	3.60E+07	3
MPFC links	Mittelwert	1.84E+08	12	1.36E+08	7	4.99E+08	26	1.17E+08	9	2.55E+08	19	1.07E+08	8
	Standardabweichung	2.40E+08	14	1.58E+08	6	3.57E+08	13	1.12E+08	12	1.79E+08	20	7.54E+07	4
PMC rechts	Mittelwert	1.86E+08	8	7.71E+07	6	2.38E+08	14	3.54E+07	2	1.38E+08	11	1.34E+07	3
	Standardabweichung	2.66E+08	6	9.98E+07	7	2.18E+08	14	3.50E+07	2	2.26E+08	22	2.66E+07	6
PMC links	Mittelwert	1.57E+08	6	7.59E+07	3	3.46E+08	14	2.07E+07	1	8.80E+07	5	7.45E+06	1
	Standardabweichung	2.40E+08	4	1.35E+08	3	4.46E+08	9	3.97E+07	1	1.28E+08	3	8.30E+06	1
Insgesamt	Mittelwert	1.91E+08	13	1.67E+08	14	4.56E+08	30	1.24E+08	10	1.81E+08	14	1.31E+08	12
	Standardabweichung	2.91E+08	17	2.35E+08	19	7.50E+08	36	1.46E+08	12	1.79E+08	16	2.56E+08	15

Psychiatrische Kontrolle (n=5) negativ korreliert		Grau - Neutral		Grau - Positiv		Grau - Negativ		Neutral - Positiv		Neutral - Negativ		Positiv - Negativ	
		IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL
OFC rechts	Mittelwert	-1.06E+08	6	-2.00E+08	10	-5.55E+08	29	-2.54E+08	15	-5.34E+08	29	-5.16E+08	26
	Standardabweichung	6.81E+07	3	3.12E+08	12	5.42E+08	27	2.96E+08	16	6.70E+08	36	7.77E+08	39
OFC links	Mittelwert	-8.18E+07	7	-1.73E+08	12	-8.89E+08	47	-1.66E+08	11	-8.08E+08	39	-7.47E+08	34
	Standardabweichung	4.79E+07	6	2.05E+08	13	9.80E+08	43	2.02E+08	14	1.18E+09	50	1.32E+09	54
CING	Mittelwert	-6.66E+07	9	-1.31E+08	17	-3.96E+08	63	-1.61E+08	20	-3.09E+08	46	-3.29E+08	48
	Standardabweichung	5.40E+07	7	1.38E+08	12	2.92E+08	49	1.33E+08	17	2.44E+08	43	4.55E+08	80
LPFC rechts	Mittelwert	-1.29E+08	20	-1.53E+08	35	-1.00E+09	124	-1.73E+08	31	-8.12E+08	79	-8.31E+08	78
	Standardabweichung	1.23E+08	18	8.44E+07	30	1.09E+09	109	1.29E+08	24	1.00E+09	86	1.34E+09	127
LPFC links	Mittelwert	-7.69E+07	7	-1.71E+08	17	-9.02E+08	85	-2.35E+08	23	-8.81E+08	73	-8.45E+08	75
	Standardabweichung	4.68E+07	6	1.32E+08	13	9.13E+08	69	2.35E+08	14	1.08E+09	80	1.44E+09	124
MC rechts	Mittelwert	-1.49E+07	3	-5.62E+07	21	-3.62E+08	56	-6.36E+07	20	-2.69E+08	41	-2.10E+08	20
	Standardabweichung	2.97E+07	5	9.78E+07	37	4.88E+08	57	9.07E+07	34	3.83E+08	46	4.20E+08	41
MC links	Mittelwert	-1.46E+07	4	-4.08E+06	1	-2.26E+08	25	-2.33E+07	4	-2.60E+08	25	-2.41E+08	24
	Standardabweichung	1.35E+07	4	5.17E+06	1	3.39E+08	34	2.99E+07	2	3.83E+08	38	4.81E+08	49
MPFC rechts	Mittelwert	-5.10E+07	6	-9.06E+07	13	-2.84E+08	36	-1.29E+08	21	-2.12E+08	26	-2.29E+08	19
	Standardabweichung	2.71E+07	4	8.44E+07	12	1.52E+08	22	1.78E+08	38	1.61E+08	29	1.98E+08	18
MPFC links	Mittelwert	-2.36E+07	2	-9.31E+07	7	-2.03E+08	19	-1.38E+08	16	-2.30E+08	22	-2.01E+08	18
	Standardabweichung	2.44E+07	2	1.34E+08	6	1.26E+08	12	1.65E+08	18	2.11E+08	18	1.63E+08	18
PMC rechts	Mittelwert	-3.73E+07	4	-3.43E+07	9	-2.88E+08	31	-6.42E+07	16	-2.87E+08	30	-1.70E+08	14
	Standardabweichung	5.65E+07	7	5.14E+07	16	2.98E+08	30	8.05E+07	26	3.02E+08	34	3.58E+08	26
PMC links	Mittelwert	-3.13E+07	4	-4.60E+07	5	-3.37E+08	26	-3.06E+07	4	-3.35E+08	24	-2.69E+08	20
	Standardabweichung	3.68E+07	5	4.07E+07	4	4.28E+08	29	3.37E+07	5	4.10E+08	29	5.22E+08	36
Insgesamt	Mittelwert	-5.76E+07	7	-1.05E+08	13	-4.95E+08	49	-1.31E+08	16	-4.49E+08	39	-4.17E+08	34
	Standardabweichung	6.23E+07	8	1.43E+08	18	6.16E+08	55	1.65E+08	21	6.42E+08	48	7.79E+08	64

Psychiatrische Kontrolle (n=5) positiv korreliert		Grau - Neutral		Grau - Positiv		Grau - Negativ		Neutral - Positiv		Neutral - Negativ		Positiv - Negativ	
		IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL	IWV	PIXEL
OFC rechts	Mittelwert	1.98E+08	11	2.08E+08	14	1.53E+09	34	1.89E+08	11	1.23E+09	22	1.23E+09	23
	Standardabweichung	2.53E+08	11	2.55E+08	20	2.86E+09	42	9.32E+07	9	2.45E+09	36	2.35E+09	32
OFC links	Mittelwert	2.33E+08	14	1.71E+08	9	1.77E+09	38	1.44E+08	7	1.34E+09	27	1.34E+09	26
	Standardabweichung	2.41E+08	14	2.03E+08	12	3.30E+09	56	1.11E+08	7	2.60E+09	44	2.71E+09	46
CING	Mittelwert	2.07E+08	24	2.52E+08	34	9.32E+08	85	2.38E+08	23	5.73E+08	52	5.95E+08	51
	Standardabweichung	1.67E+08	17	1.68E+08	28	1.34E+09	120	3.35E+08	27	7.94E+08	79	1.04E+09	92
LPFC rechts	Mittelwert	9.15E+07	17	1.89E+08	29	9.15E+08	92	2.77E+08	33	6.83E+08	65	6.74E+08	70
	Standardabweichung	8.86E+07	14	2.49E+08	43	1.38E+09	115	1.93E+08	29	1.23E+09	104	1.06E+09	97
LPFC links	Mittelwert	3.28E+08	42	7.20E+08	72	2.23E+09	159	3.41E+08	28	1.46E+09	93	1.20E+09	83
	Standardabweichung	4.45E+08	61	9.13E+08	118	3.44E+09	222	3.48E+08	36	2.48E+09	159	2.13E+09	139
MC rechts	Mittelwert	1.97E+07	4	4.73E+07	2	3.03E+08	30	6.60E+07	6	2.49E+08	21	2.14E+08	21
	Standardabweichung	1.57E+07	2	7.57E+07	2	4.87E+08	39	8.33E+07	5	4.67E+08	36	4.22E+08	34
MC links	Mittelwert	2.79E+07	7	7.33E+07	8	3.78E+08	38	7.10E+07	8	3.13E+08	30	2.25E+08	21
	Standardabweichung	2.54E+07	6	8.31E+07	9	6.62E+08	53	9.79E+07	12	6.43E+08	48	4.73E+08	37
MPFC rechts	Mittelwert	5.67E+07	6	1.17E+08	9	5.32E+08	37	1.80E+08	13	3.58E+08	26	3.85E+08	32
	Standardabweichung	6.49E+07	6	1.20E+08	7	6.54E+08	37	2.18E+08	11	4.89E+08	34	5.03E+08	38
MPFC links	Mittelwert	1.83E+08	20	2.37E+08	18	9.60E+08	47	1.45E+08	10	7.10E+08	30	6.68E+08	30
	Standardabweichung	2.22E+08	20	3.01E+08	22	1.52E+09	55	2.09E+08	9	1.23E+09	46	1.16E+09	42
PMC rechts	Mittelwert	1.26E+07	2	4.55E+07	2	2.32E+08	15	7.07E+07	7	2.26E+08	12	1.67E+08	11
	Standardabweichung	1.33E+07	3	5.27E+07	2	3.91E+08	17	1.04E+08	8	4.38E+08	20	3.17E+08	16
PMC links	Mittelwert	3.52E+07	4	7.31E+07	4	4.20E+08	26	6.70E+07	5	3.52E+08	21	2.44E+08	17
	Standardabweichung	2.81E+07	5	1.24E+08	7	8.02E+08	37	6.75E+07	7	7.09E+08	35	4.74E+08	27
Insgesamt	Mittelwert	1.27E+08	14	1.94E+08	18	9.28E+08	55	1.63E+08	14	6.81E+08	36	6.30E+08	35
	Standardabweichung	2.03E+08	22	3.46E+08	41	1.81E+09	92	1.97E+08	19	1.41E+09	68	1.34E+09	63

Gesunde Probanden bei Lorazepam - Korrelation zwischen intensitätsgewichteten Volumen (IWW) und Fehlern bzw. Reaktionszeiten

		Fehler		Reaktionszeit	
		neg	pos	neg	pos
<b>Grau - Neutral</b>					
LPFC links	r		-0.78		
	p		0.04		
OFC rechts	r		-0.79		
	p		0.03		
LPFC rechts	r			-0.82	
	p			0.02	
<b>Grau - Positiv</b>					
CING	r		-0.85		
	p		0.02		
LPFC links	r		-0.93		
	p		0		
LPFC rechts	r			-0.79	
	p			0.04	
<b>Grau - Negativ</b>					
LPFC links	r			-0.79	
	p			0.04	
LPFC rechts	r		0.78		
	p		0.04		
PMC rechts	r			-0.82	
	p			0.02	
<b>Neutral - Positiv</b>					
OFC links	r		-0.85		
	p		0.02		
PMC links	r	0.79			
	p	0.03			
<b>Neutral - Negativ</b>					
OFC rechts	r			-0.86	
	p			0.01	
<b>Positiv - Negativ</b>					
LPFC links	r		0.93		
	p		0		
MC links	r	0.95		-0.79	
	p	0		0.03	





